UNIVERSITÉ DE STRASBOURG — FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1967-1968 — N° 849

RÉACTIVITÉ DE L'ACIDE PHÉNYLPYRUVIQUE VIS-A-VIS DE MÉTHYL-CÉTONES ß-CARBONYLÉES

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 23 Février 1968

devant la

FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(Mention : PHARMACIE)

par

François SCHON

Pharmacien

Examinateurs de la Thèse : MM. Paul CORDIER, Professeur, Président
Jean SCHREIBER, Professeur
Louis JUNG, Maître de conférences — Juges

1968

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1967-1968 N° 849

RÉACTIVITÉ DE L'ACIDE PHÉNYLPYRUVIQUE VIS-A-VIS DE MÉTHYL-CÉTONES ß-CARBONYLÉES

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 23 Février 1968

devant la

FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(Mention : PHARMACIE)

par

François SCHON

Pharmacien

Examinateurs de la Thèse : MM. Paul CORDIER, Professeur, Président
Jean SCHREIBER, Professeur
Louis JUNG, Maître de conférences — Juges

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG

Doyen : M. M.HASSELMANN.

Doyen honoraire : M. P.DUQUÉNOIS.

Assesseur : M. J.SCHREIBER.

Professeurs :

MM.	R.SARTORY	Bactériologie et Cryptogamie
	P.CORDIER	Pharmacie chimique
	P.DUQUÉNOIS	Matière médicale et Hydrologie
	P.JAEGER	Botanique
	G.GAZET DU CHATELIER	Pharmacie galénique
	M.HASSELMANN	Chimie analytique
	J.SCHREIBER	Chimie organique
	P.MÉTAIS	Chimie biologique
	G.LAUSTRIAT	Physique et Mathématiques

Professeurs honoraires : MM. Ch.LAPP - J.P.EBEL.

Professeurs sans chaire :

MM.	A.LEDOUX	Zoologie
	J.MALGRAS	Hygiène

Maîtres de conférences :

MM.	Ch.F.LAPP	Sciences physico-chimiques
	G.DIRHEIMER	Sciences appliquées
	L.JUNG	Physique
	Cl.MATHIS	Pharmacie galénique
	A.STAHL	Biochimie pharmaceutique et technique
	J.Cl.STOCLET	Pharmacodynamie

Maître de conférences honoraire : M. E.COLLARD.

Cours complémentaire :

Mme.	HUET-WEILLER	Législation et Déontologie pharmac.

Chefs de travaux pratiques :

Mme.	M.KRISTENSEN-REH	Chimie
Mme.	N.OURISSON-HEILIGENSTEIN	Physiologie végétale
M.	Ch.ROMOND	Bactériologie
M.	P.LAUGEL	Chimie
Mme.	D.WENCKER-SCHAELDERLE	Physique et Mathématiques
M.	C.G.WERMUTH	Chimie
Mlle	M.MEYLAENDER	Essais de médicaments végétaux
M.	G.STEINECKER	Pharmacie galénique et Zoologie
Mlle	C.ASSENMACHER (déléguée ds les fonctions)	Chimie
M.	H.LAMI (- - - -)	Physique
M.	J.P.SCHREIBER (- - - -)	Physique
M.	Y.CHAMBRON (- - - -)	Chimie biologique
M.	B.HORB (- - - -)	Parasitologie et Histologie

REACTIVITE DE L'ACIDE PHENYLPYRUVIQUE VIS-A-VIS DE METHYL-CETONES β-CARBONYLEES

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Paul CORDIER

Professeur de Pharmacie Chimique
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Officier de la Légion d'Honneur

Hommage de profonde reconnaissance
et de respectueux attachement.

A MES EXAMINATEURS

MONSIEUR LE PROFESSEUR Jean SCHREIBER

Professeur de Chimie Organique
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

MONSIEUR Louis JUNG

Maître de Conférences
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Hommage de respectueuse gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547012_0004

A LA MEMOIRE DE MA MERE.

ET A TOUTES LES PERSONNES, TROP NOMBREUSES
POUR ETRE NOMMEES, QUI NOUS ONT AIDE DE LEURS CONSEILS.

I N T R O D U C T I O N

L'aptitude réactionnelle des acides α-cétoniques est telle qu'ils peuvent être considérés comme des matières premières dans de nombreuses synthèses organiques.

Les travaux les plus importants concernant ces composés, en particulier dans la série aromatique, ont été réalisés par W.WISLICENUS (1, 2), E.ERLENMEYER (3), A. de JONG (4, 5), H.GAULT (6) et J.BOUGAULT (7).

Monsieur le Professeur P.CORDIER et ses élèves ont approfondi les recherches sur la réactivité de l'acide phénylpyruvique vis-à-vis des méthylcétones et des cétones cycliques.

Ils ont ainsi constaté que cet acide α-cétonique aromatique se condensait en milieu alcalin avec des cétones selon un processus de cétolisation pour former des acides α-alcool γ-cétoniques.

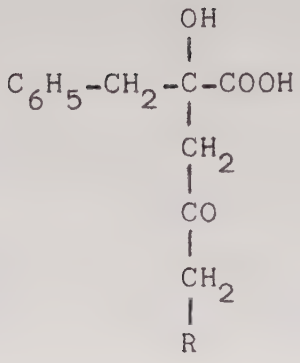
$$C_6H_5-CH_2-CO-COOH + R-CH_2-CO-R' \rightleftharpoons C_6H_5-CH_2-\underset{\displaystyle R-CH-CO-R'}{\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-COOH$$

A la suite de l'étude du comportement de l'acide phénylpyruvique avec certaines méthylcétones (9 à 15), nous nous sommes proposé d'examiner la réactivité de cet acide α-cétonique vis-à-vis de méthylcétones β-carbonylées. Nous avons porté notre attention sur une β-dicétone à savoir l'acétylacétone et sur un ester d'acide β-cétonique, l'acétylacétate d'éthyle.

La première partie de notre travail est donc relative aux conditions de condensation de l'acide phénylpyruvique avec les composés carbonylés envisagés, aux modalités d'isolement des corps formés et à leur identification.

Nous avons constaté que l'acide phénylpyruvique utilisé sous forme de sel de potassium réagit avec l'acétylacétone et avec l'ester β-cétonique en phase hydroalcoolique en présence de potasse.

L'acide α-alcool cétonique attendu résultant de la condensation dont nous schématisons dans les deux cas la formule 1 ,



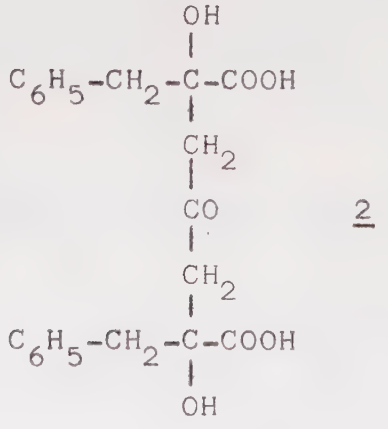
1

n'est pas stable dans les conditions opératoires réalisées et subit une transformation selon la nature du groupement R.

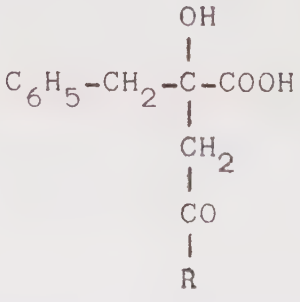
Lorsque R = $-CO-CH_3$ (cas de la condensation avec l'acétylacétone) sous l'influence de l'alcali, il y a décomposition au niveau du carbonyle de la chaîne acétyle terminale selon le mode classique de la coupure des β-dicétones (16) et addition sur le groupement méthyle formé d'une nouvelle molécule d'acide phénylpyruvique par cétolisation, il se forme ainsi un diacide dialcool cétonique 2.

Si R = $-COOC_2H_5$ (cas de la condensation avec l'acétylacétate d'éthyle) il y a hydrolyse suivie d'une réaction de lactonisation ou de décarboxylation.

Dans une deuxième partie de notre étude, nous avons examiné les produits du diacide cétonique 2 issu de la condensation de l'acide phénylpyruvique avec l'acétylacétone. Nous avons comparé ces propriétés à celles des acides α-alcool γ-cétoniques du type 3 préparés par P.CORDIER et ses élèves à partir de méthylcétones.



2



3

Pour exposer l'ensemble de notre travail, nous avons adopté le plan suivant :

PREMIERE PARTIE :

Chapitre I : Etude de la réactivité de l'acide phénylpyruvique vis-à-vis de l'acétylacétone en milieu hydroalcoolique alcalin. Influence de la concentration en réactifs.

Chapitre II : Etude de la réactivité de l'acide phénylpyruvique vis-à-vis de l'acétylacétate d'éthyle en milieu hydroalcoolique alcalin.

DEUXIEME PARTIE :

Propriétés de l'acide dibenzyl-2,6 céto-4 dihydroxy-2,6 heptanedioïque, isolé à la suite de la condensation de l'acide phénylpyruvique avec l'acétylacétone.

Chapitre I : Action des réactifs déshydratants.

Chapitre II : Action du tétraacétate de plomb.

Chapitre III : Réduction par le borohydrure de potassium.

Chapitre IV : Caractérisation du carbonyle cétonique.
a) Semicarbazone.
b) Thiosemicarbazone.

Chapitre V : Action de l'hydrazine. Préparation de pyridazones.

Chapitre VI : Action de l'hydroxylamine. Préparation d'un acide hydroxamique.

TROISIEME PARTIE : Résumé de résultats pharmacologiques.

CONCLUSION.

Qu'il nous soit permis, avant cet exposé, d'adresser à M. le Professeur Paul CORDIER, l'expression de notre très vive et respectueuse reconnaissance pour nous avoir accueilli dans son laboratoire et pour avoir bien voulu accepter la présidence de notre jury de thèse. Ses conseils éclairés nous ont été maintes fois utiles au cours de nos recherches.

Nous tenons également à témoigner notre gratitude à M. le Professeur Jean SCHREIBER qui a bien voulu faire partie du jury de thèse et montrer ainsi l'intérêt qu'il apporte à notre travail.

Que Monsieur Louis JUNG, Maître de conférences, trouve ici l'expression de nos remerciements reconnaissants pour toute l'aide et le soutien qu'il nous a accordés au cours de ces travaux. Ses encouragements autant que ses connaissances scientifiques ont beaucoup contribué à l'achèvement de notre thèse.

Nous remercions également M. HEMMERT, Ingénieur ENSCS ainsi que Mademoiselle MUNIER pour la détermination des spectres RMN , Mesdemoiselles J.SAX et J.BART du laboratoire de M. le Professeur SCHREIBER pour certaines analyses centésimales.

Enfin, que tous nos camarades du laboratoire de Pharmacie Chimique, trouvent ici l'expression de notre gratitude pour l'amitié qu'ils nous ont témoignée.

PREMIERE PARTIE

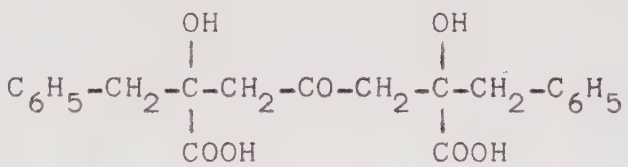
Chapitre I

ETUDE DE LA REACTIVITE DE L'ACIDE PHENYLPYRUVIQUE VIS-A-VIS DE L'ACETYLACETONE EN MILIEU HYDROALCOOLIQUE ALCALIN

INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN REACTIFS

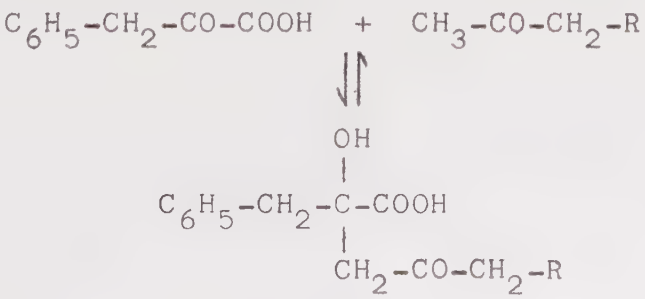
ETUDE THEORIQUE

Poursuivant les travaux de P.CORDIER et de ses élèves sur la réactivité de l'acide phénylpyruvique vis-à-vis de diverses cétones et en particulier de méthylcétones, nous avons été amené à considérer le cas de l'acétylacétone. La condensation mettant en présence un équivalent d'acétylacétone et deux équivalents d'acide phénylpyruvique, en phase éthanolique et en présence de potasse nous a permis d'isoler, avec un rendement de 50 % , un diacide dérivant de l'acide δ-oxopimélique, à savoir le dibenzyl-2,6 dihydroxy-2,6 céto-4 heptanedioïque.



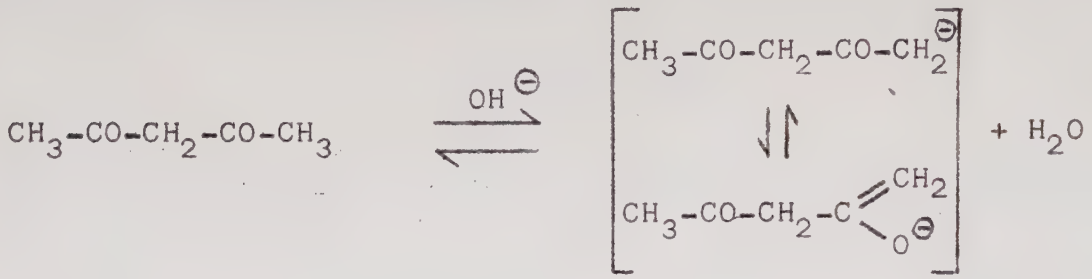
2

Des études antérieures ont montré que l'acide phénylpyruvique se condense molécule à molécule avec les méthylcétones en milieu hydroalcoolique alcalin. L'acétone (9, 12), la butanone (14), la benzylméthylcétone (10) et l'acétophénone (11) réagissent par l'activation d'un hydrogène provenant du groupement méthyle sur le groupe carbonyle cétonique de l'acide phénylpyruvique. Nos travaux nous ont permis de confirmer ce type de réaction :

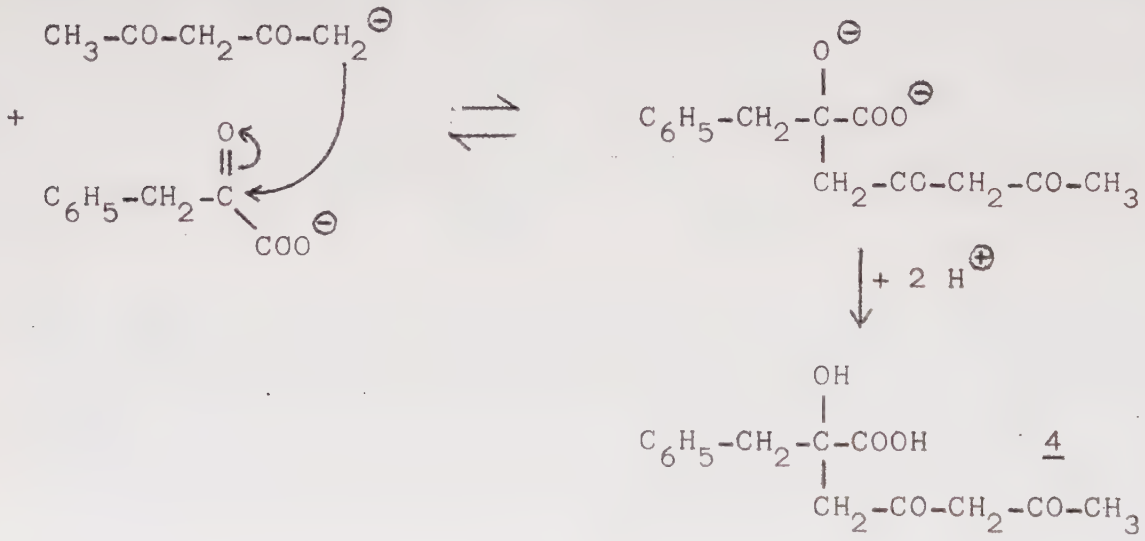


En effet, en milieu hydroalcoolique alcalin, nous constatons en premier lieu une attaque nucléophile du carbanion provenant de l'acétylacétone sur le carbonyle cétonique de l'acide phénylpyruvique avec formation d'un acide α-hydroxy γ,ε-dicétonique. La condensation peut donc se schématiser de la façon suivante :

- transformation de la cétone en carbanion :

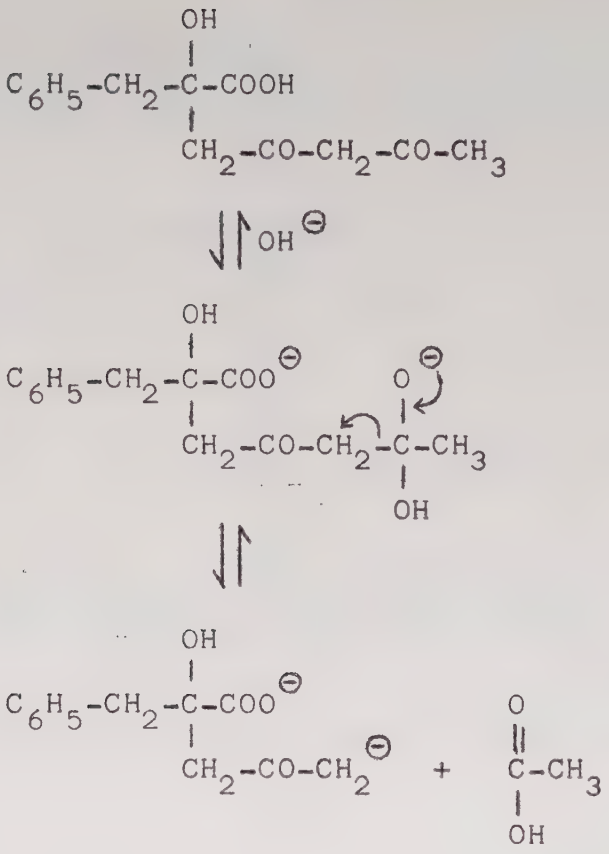


- Ce carbanion attaque l'atome de carbone du carbonyle de l'acide phénylpyruvique :

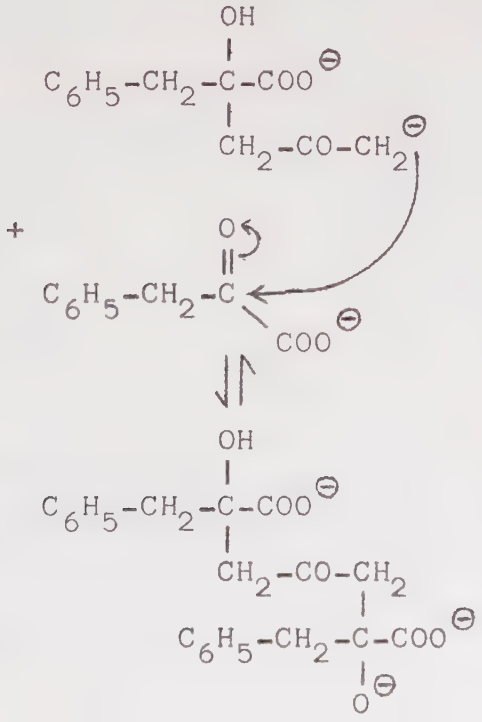


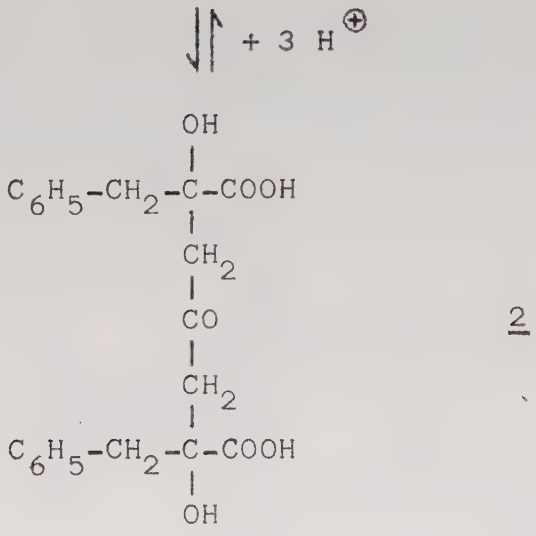
acide benzyl-2 hydroxy-2 dicéto-4,6 heptanoïque

Cet acide γ,ε-dicétonique subit une nouvelle transformation au sein du milieu réactionnel. Le groupement β-dicétonique en milieu alcalin est instable et se dégrade selon le mode habituel des composés dicétoniques, processus dénommé par certains auteurs "décomposition baside" (16).



Ce carbanion réagit sur le carbone du carbonyle cétonique d'une nouvelle molécule d'acide phénylpyruvique avec formation du diacide 2

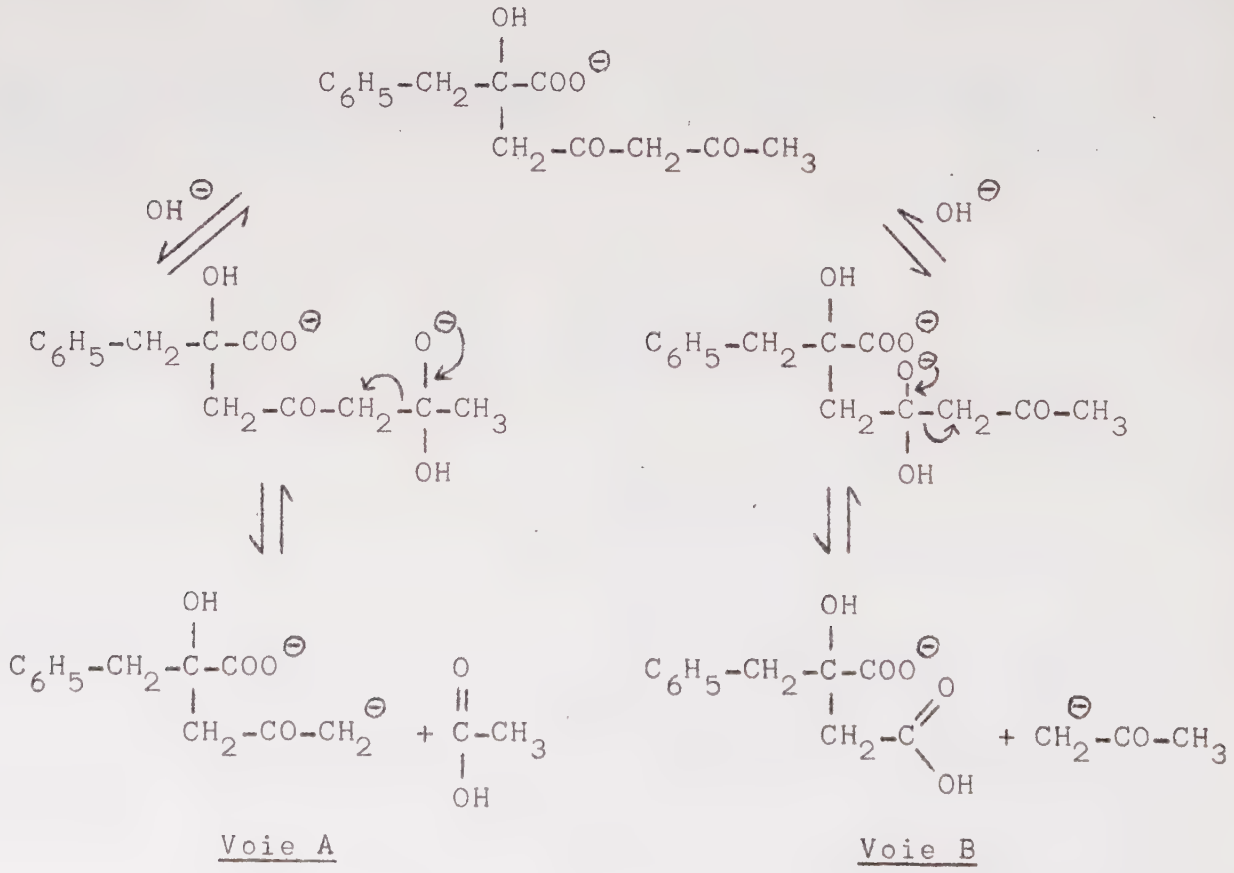




2

acide dibenzyl-2,6 dihydroxy-2,6
céto-4 heptanedioïque

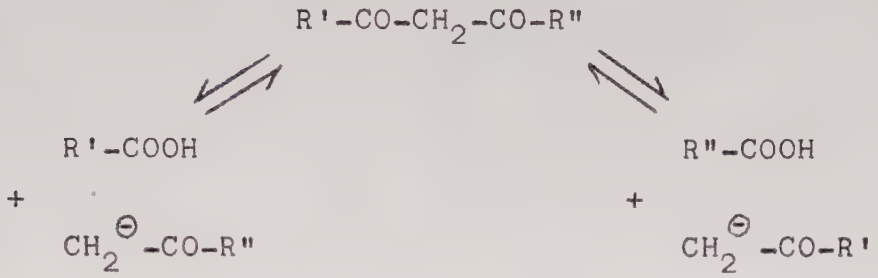
Théoriquement on pourrait envisager deux voies de décomposition :



Voie A

Voie B

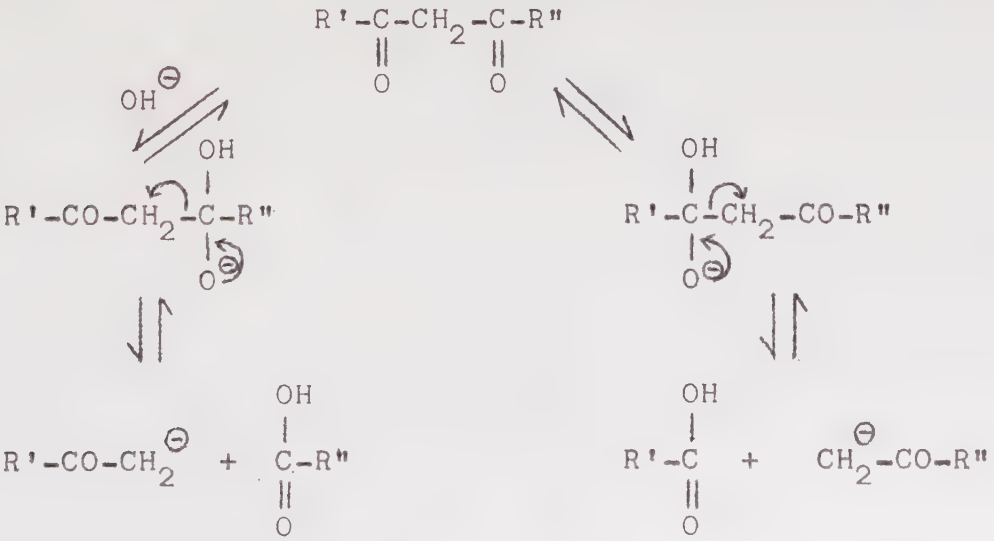
Cependant nous n'avons observé que le mécanisme de la voie A. BRADLEY et ROBERTSSON (17) puis KUTZ et ADKINS (18) ont étudié le mécanisme de la "décomposition baside" des β-dicétones asymétriques :



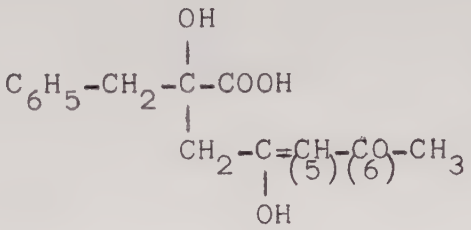
Lorsque cette β-dicétone existe, surtout sous la forme cétonique, on peut prévoir à quel niveau se fait la coupure. C'est le carbonyle le plus électrophile qui sera attaqué par l'ion $OH^{\ominus}$.

Mais lorsque cette β-dicétone se présente surtout sous sa forme énolique, il devient plus difficile de prévoir le niveau de coupure, étant donné l'équilibre qui peut se présenter entre deux formes énoliques.

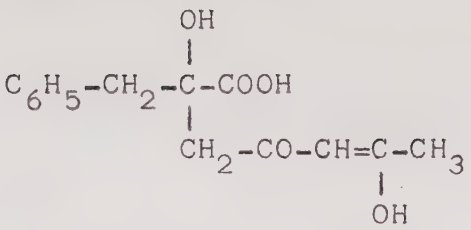
Celle-ci, d'après ces auteurs, se fait au niveau du carbonyle cétonique encore présent :



Dans notre cas, on peut envisager pour l'acide 4 isolé à la suite de la condensation surtout deux formes énoliques :



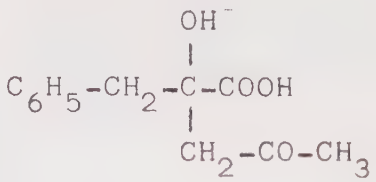
4a



4b

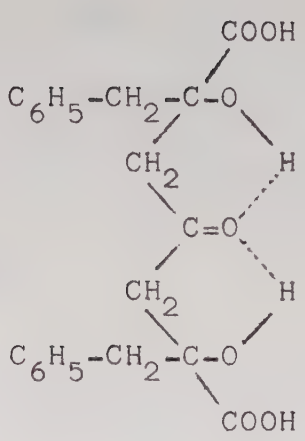
La rupture en 5-6 de notre acide montre que ce dernier existe surtout sous la forme 4a .

On pourrait encore envisager une décomposition de l'acétylacétone en acétone dans les conditions opératoires. Une molécule d'acétone devrait alors se condenser avec deux molécules d'acide phénylpyruvique pour donner l'acide 2 . Or, P.CORDIER, au cours d'une étude de la condensation de l'acide phénylpyruvique avec l'acétone n'a obtenu qu'un produit d'addition équimoléculaire.



Par contre, ce dernier corps n'a jamais été décelé au cours de nos condensations.

Le diacide 2 résultant de la condensation précipite et cristallise dans le milieu réactionnel sous forme de sel de potassium; il a été isolé avec un rendement de 50 % . La composition du diacide a été vérifiée par l'analyse centésimale qui concorde avec la détermination du poids moléculaire par acidimétrie. La structure a été confirmée grâce au spectre I.R. qui présente une forte bande étroite à 3.400 cm^{-1} due aux OH alcooliques tertiaires liés.



Le carbonyle cétonique est responsable d'une bande située à 1710 cm^{-1} et le groupement carboxylique d'une bande à 1725 cm^{-1} (-C=O) et d'une autre entre 2500 et 2700 cm^{-1} (-COOH).

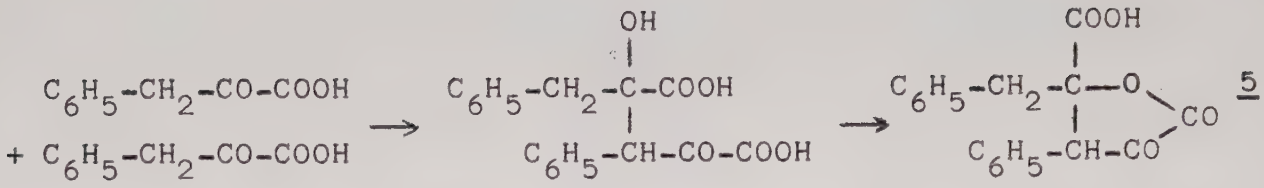
L'étude du spectre RMN a été faite sur l'ester méthylique obtenu par action du diazométhane sur le diacide.

Le spectre RMN ($CDCl_3$) outre les signaux aromatiques (entre 6,95 et 7,35 ppm), montre le signal des groupements esters à 3,72 ppm et trois singulets à 3,15 ; 3,09 et 2,99 ppm dus aux 4 groupements méthyléniques. Le signal des OH alcooliques est situé à 2,85 ppm, il est déplacé après addition de CF_3COOH.

Lorsqu'on met en présence un équivalent d'acide phénylpyruvique et un équivalent d'acétylacétone, toujours en phase éthanolique et en présence de potasse, nous avons isolé le même diacide dérivant de l'acide δ-oxopimélique 2 avec un rendement de 40 % , accompagné d'un autre diacide résultant d'une dimérisation de l'acide α-cétonique et présentant les propriétés de l'acide di-(phénylpyruvique) décrit par différents auteurs, ce produit étant obtenu avec un rendement inférieur à 10 % .

On peut donc envisager également dans ce cas une condensation de l'acétylacétone sur l'acide phénylpyruvique tel que nous l'avons vu précédemment avec production du diacide 2 .

Cependant l'acide phénylpyruvique peut réagir sur lui-même, le groupement méthylène d'une molécule d'acide phénylpyruvique se transformant en carbanion qui réagit sur le carbonyle cétonique d'une deuxième molécule d'acide α-cétonique pour former un diacide hydroxylé. Des travaux antérieurs ont montré que ce diacide alcool donnait naissance en milieu acide à un acide cétolactonique 5 dont la structure et les propriétés correspondraient à celles du composé que nous avons obtenu et isolé (3, 24, 44).



γ-lactone de l'acide
benzyl-2 hydroxy-2 phényl-3
céto-4 pentanedioïque

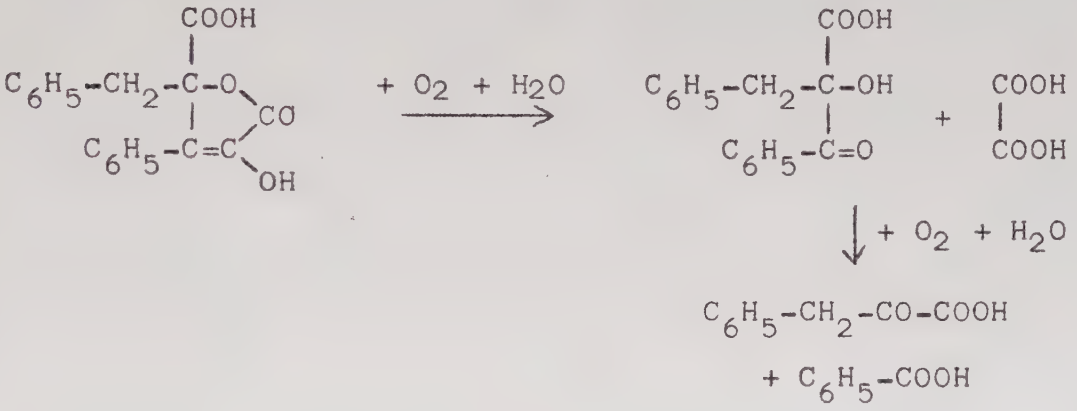
Remarquons que l'apparition du diacide 5 devrait plutôt se produire lorsqu'on condense deux équivalents d'acide phénylpyruvique avec un équivalent d'acétylacétone et non lors d'un mélange équimoléculaire.

Ce phénomène inattendu peut s'expliquer si l'on admet deux chaînes de réaction au sein du milieu : dans un premier cas, il y aurait combinaison entre l'acide phénylpyruvique et l'acétylacétone, suivie d'une "décomposition baside" et addition d'une nouvelle molécule d'acide phénylpyruvique comme nous l'avons exposé plus haut; dans un deuxième cas, l'acétylacétone se décomposerait avant d'avoir pu se combiner à l'acide phénylpyruvique et peu à peu l'acide phénylpyruvique, mis en disponibilité se condenserait sur lui-même. En mettant deux équivalents d'acide phénylpyruvique et un équivalent de cétone, on favorise la condensation de l'acide α-cétonique avec la cétone, par contre en limitant la quantité d'acide phénylpyruvique, on provoque la dimérisation d'une fraction de l'acide α-cétonique, avec formation du composé 5 .

Cet acide cétolactonique a été isolé sous la forme de sel de potassium. Transformé en acide par l'acide chlorhydrique 3 N, il a été purifié dans l'éthanol dilué avec un rendement de l'ordre de 10 % . Sa composition a été vérifiée par l'analyse centésimale qui concorde avec la détermination acidimétrique du poids moléculaire de l'acide 5 se comportant comme diacide.

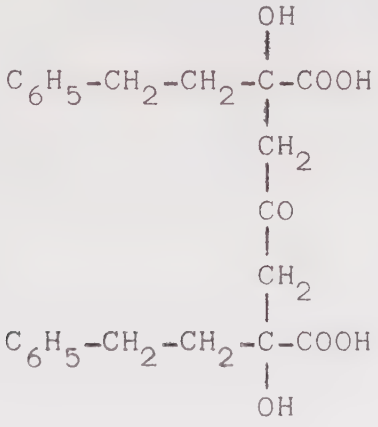
Nous avons constaté que ce composé donnait en solution éthanolique assez concentré une coloration verte nette s'atténuant par dilution, réaction signalée par J.JAROUSSE (44) et explicable par la formation de composé énolique

En solution bicarbonatée, il réduit fortement une solution de permanganate de potassium, réaction compatible avec la structure énolique. Après action du réactif oxydant, filtration pour éliminer le bioxyde de manganèse et acidification, on épuise avec de l'éther. Le solvant évaporé laisse un résidu donnant une coloration verte intense avec le perchlorure de fer, réaction identique à celle de l'acide phénylpyruvique dont la formation peut s'expliquer par les réactions suivantes :



Cette structure a été confirmée par la spectrographie dans l'infra-rouge qui montre une bande à 1742 cm^{-1} due au carbonyle cétolactonique et une autre à 1702 cm^{-1} due au carbonyle carboxylique.

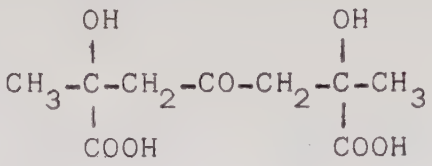
Déjà en 1912, J.BOUGAULT prépare un dérivé de l'acide γ-cétopimélique, en condensant deux molécules d'acide benzylpyruvique avec une molécule d'acétone en milieu sodique, l'acide diphénoéthyl-2,6 dihydroxy-2,6 céto-4 heptanedioïque (20).



Un autre dérivé de l'acide γ-cétopimélique, le diester éthylique de l'acide dihydroxy-2,6 céto-4 heptanedioïque a été préparé par J.ATTENBURROW, J.ELKS, D.F.ELLIOT, B.A.HEMS, J.O.HARRIS et

C.I.BRODRICK (21) lors des essais de synthèse de la patuline.

En 1958, E.BUCHTA et G.S.ATZINGER (22), lors de la mise au point d'une nouvelle méthode de préparation de l'acide α-méthyl β-acétylacrylique, ont isolé comme produit secondaire l'acide dihydroxy-2,6 diméthyl-2,6 céto-4 heptanedioïque



en condensant de l'acide pyruvique et de l'acétone en milieu pipéridimique.

Le diacide 2 n'a jamais été isolé lors de la condensation d'acide phénylpyruvique avec l'acétone, soit en présence de soude ou de potasse et en phase aqueuse ou hydroalcoolique, soit en présence de pipéridine.

La condensation envisagée nous a donc permis d'obtenir dans de bonnes conditions le diacide 2 : l'acide dibenzyl-2,6 céto-4 heptanedioïque.

Cette méthode constitue un mode d'accès à ce composé diacide di-α-alcool δ-cétonique dont nous avons examiné les propriétés, l'action des réactifs déshydratants, de la semicarbazide et de la thiosemicarbazide, de l'hydroxylamine et de l'hydrazine conduisant à une pyridazone.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales.

- Les points de fusion ont été déterminés sur un bloc chauffant (Maquenne).
- Les spectres infra-rouges ont été obtenus avec un spectrophotomètre Beckman I.R. 5 A .
- Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été mesurés à 60 MHz sur un appareil Varian A-60, le tétraméthylsilane (T.M.S.) étant pris comme référence interne.
- Les microanalyses ont été effectuées en partie par le laboratoire de Chimie Organique de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg et en partie dans notre laboratoire (appareil de microanalyse F et M, modèle 185).

- La détermination des poids moléculaires a été réalisée par acidimétrie sur environ 100 mg de composé acide, dissous dans 30 ml d'éthanol préalablement neutralisé en présence de phénolphtaléine.

  Dans certains cas, on a effectué le dosage par retour : le produit (environ 100 mg) étant dissous dans 30 ml d'éthanol neutralisé en présence de phénolphtaléine, on ajoute 10 ml de soude décinormale; le mélange est porté à ébullition sous reflux durant 15 minutes. L'excès d'alcali est déterminé par une solution d'acide chlorhydrique décinormale.

- Les esters méthyliques des composés carboxyliques sont préparés en dissolvant 0,3 g de composé acide dans 60 ml d'éther anhydre ou en le dispersant dans 60 ml de chlorure de méthylène; on ajoute un excès de solution éthérée de diazométhane (14) (le milieu réactionnel doit être coloré en jaune). Après 5 minutes de contact, la solution est filtrée et évaporée. L'ester méthylique obtenu doit être insoluble dans une solution de CO_3HK à 10 %.

- Par "traitement habituel" du milieu réactionnel, nous entendons : acidification du mélange par HCl 3 N s'il est alcalin, extraction par l'éther, lavage de celui-ci par de l'eau.

  Les produits acides sont extraits de la phase éthérée par une solution de bicarbonate de potassium à 10 %. La couche éthérée, séchée sur du sulfate de sodium anhydre, filtrée, abandonne par évaporation les composés neutres.

  La solution bicarbonatée est acidifiée par HCl 3 N ; les produits acides sont isolés, soit par épuisement par l'éther, soit par filtration.

A - CONDENSATION DE L'ACIDE PHENYLPYRUVIQUE AVEC L'ACETYLACETONE.

1) Matières premières.

- Acide phénylpyruvique : préparé selon le procédé indiqué par J.BOUGAULT (23) à partir de l'ester α-cyanophénylpyruvique.

  Cristaux blancs.
  F : 158°.
  M (acidimétrie) : Trouvé : 164 - Théorie : 164.

  En solution éthanolique il donne une coloration verte intense en présence de $FeCl_3$.

- Acétylacétone (origine PROLABO) :

  Liquide incolore à odeur caractéristique.
  Eb_{746} : 139.
  n_D^{20} : 1,4530.

2) Mode opératoire.

Après plusieurs essais, nous avons obtenu les meilleurs rendements en acide δ-cétonique en soumettant le mélange suivant à une température de + 2°C durant 10 jours.

Acide phénylpyruvique	26,0 g (2 équ.)
Acétylacétone	7,9 g (1 équ.)
KOH en pastilles	25,0 g
Ethanol	60 ml
Eau distillée	120 ml

Ce mélange est réalisé à une température inférieure à 10°C en dissolvant l'acide phénylpyruvique et l'acétylacétone dans l'éthanol et en y ajoutant la solution aqueuse de potasse. Le milieu réactionnel limpide est placé à 2°C durant 10 jours au bout desquels on observe une prise en masse du milieu.

3) Traitement du milieu réactionnel.

La masse cristalline ainsi obtenue est filtrée sur buchner en s'aidant du vide. On sépare ainsi :

- un précipité blanc correspondant au sel de potassium du diacide 2
- un liquide jaune alcalin.

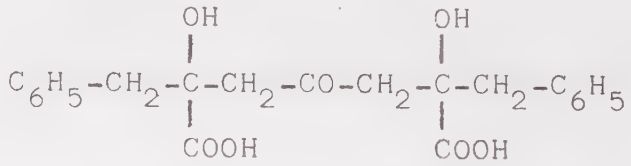
Le précipité est lavé par agitation dans l'éthanol absolu et on isole par filtration sur buchner de longues aiguilles blanches.

Transformation du sel de potassium en acide : Le sel est dissous dans le minimum d'eau distillée, la solution est versée lentement dans l'acide chlorhydrique 3 N. Le diacide 2 précipite immédiatement et on l'isole par filtration. Il est ensuite lavé à l'eau et séché à l'étuve à 100°C environ. (Rdt 45-50 %).

La liqueur jaune alcaline subit le "traitement habituel". Dans la fraction acide, nous avons pu caractériser de l'acide phénylpyruvique par la coloration verte que donne cet acide en solution éthanolique après addition de perchlorure de fer. L'évaporation de l'éther, susceptible de renfermer des corps neutres, abandonne un très faible résidu que nous n'avons pu identifier.

B - ETUDE DU PRODUIT ISOLE.

Etude de l'acide dibenzyl-2,6 dihydroxy-2,6 céto-4 heptanedioïque 2 :



Poudre cristalline blanche.

F : 212°

- Analyse centésimale pour $C_{21}H_{22}O_7$ (M = 386,39) :

Théorie :	C 65,27 %	H 5,74 %
Trouvé :	65,25	5,79

- M (acidimétrie) :

Théorie :	386,39
Trouvé :	387,6

Le diacide est soluble dans l'éther à froid et soluble dans l'éthanol à chaud.

En solution éthanolique, l'addition de perchlorure de fer ne provoque aucune coloration.

A une petite quantité de diacide dissous dans une solution de bicarbonate de sodium à 10 % , on ajoute une goutte de solution de permanganate de potassium à 2 % . On ne constate aucune décoloration donc aucune réduction. Ceci prouve l'absence de double liaison dans la molécule.

Comme tous les composés acides α-alcool γ-cétoniques obtenus antérieurement à partir des acides α-cétoniques, le corps isolé est peu stable en milieu alcalin et se dégrade rapidement à chaud avec libération d'acide phénylpyruvique et d'acétone. Dissous dans la soude diluée, après ébullition, refroidissement et addition d'acide chlorhydrique dilué en très léger excès, d'un peu d'alcool pour dissoudre le précipité formé, l'addition de chlorure ferrique donne une intense coloration verte due à la présence d'acide phénylpyruvique formé.

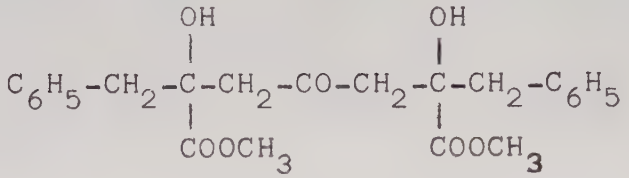
Nous avons également caractérisé la fonction cétonique en préparant la semicarbazone et la thiosemicarbazone de même que nous avons préparé une pyridazone avec l'hydrazine. Ces dérivés azotés feront l'objet des chapitres IV et V de la deuxième partie de notre travail.

- Spectre I.R. (KBr) :

3480 cm^{-1}	: -OH
2500-2700 cm^{-1}	: -COOH
1710 cm^{-1}	: -C=O cétonique
1705 cm^{-1}	: -C=O carboxylique
1480 cm^{-1} et 1600 cm^{-1}	: groupements phényles

Nous avons enfin, préparé l'ester méthylique de ce diacide, selon la méthode mentionnée dans les indications générales. Les

cristaux blancs, lavés par CO_3HK à 10 % ont été analysés.



- Analyse centésimale pour $C_{23}H_{26}O_7$ (M = 414,44) :

	C	H
Théorie :	66,65 %	6,32 %
Trouvé :	66,50	6,42

- Spectre I.R. (KBr) :

3480 cm^{-1}	: -OH
1730-1725 cm^{-1}	: -C=O ester -C=O cétonique
1480 et 1600 cm^{-1}	: groupements phényles.

- Spectre RMN :

6,95 à 7,35 ppm	: 2 groupements C_6H_5
3,72 ppm	: $-\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}-OCH_3$
3,15; 3,09 et 2,99 ppm	: 4 groupements $-CH_2-$
2,85 ppm	: -OH

C - MODIFICATION DU MILIEU REACTIONNEL.

Nous avons modifié les proportions des réactifs en présence en utilisant un équivalent d'acide phénylpyruvique pour 1 équivalent d'acétylacétone.

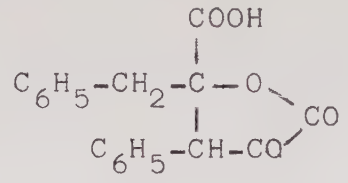
Le mélange réactionnel :

Acide phénylpyruvique	13,0 g (1 équ.)
Acétylacétone	7,9 g (1 équ.)
Eau distillée	60 ml
KOH en pastilles	12,5 g
Ethanol absolu	60 ml

a été préparé comme précédemment et mis à la chambre froide à + 2°C durant 10 jours. Le précipité obtenu est isolé par filtra-

tion, lavé à l'éthanol et séché. (Rendement 42 % , soit 10,4 g). Il est solubilisé dans le minimum d'eau distillée et transformé en acide par HCl 3 N . Le précipité acide obtenu est constitué par un mélange de deux diacides, le diacide 2 et le diacide 5 . Ce mélange est dissous dans 40 ml d'éthanol auquel on ajoute de l'eau jusqu'à trouble. On observe la précipitation du diacide 5 qui est isolé par filtration avec un rendement de 10 % . Le filtrat est additionné de 20 ml d'eau qui provoquent la précipitation du diacide 2 isolé par filtration avec un rendement de 25 %.

Propriétés de l'acide lactonique :



γ-lactone de l'acide benzyl-2 hydroxy-2 phényl-3 céto-4 pentanedioïque.

F : lente à partir de 190-194°, plus rapidement à partir de 195-200°. (HEMMERLE indique 194°, JAROUSSE 200°).

Cristaux blancs recristallisés dans l'éthanol aqueux.

- Analyse centésimale pour $C_{18}H_{14}O_5$ (M = 310,29) :

Théorie :	C 69,67 %	H 4,55 %
Trouvé :	68,9	4,53

- M (acidimétrie) : Théorie : 310,29
  Trouvé : 309,3

Une fraction d'acide dissoute dans très peu d'éthanol donne avec 2 à 3 gouttes de solution de chlorure ferrique une coloration verte stable s'atténuant rapidement par dilution.

L'acide solubilisé dans une solution de bicarbonate de potassium à 10 % réduit fortement une solution aqueuse de permanganate de potassium à 2 % . Nous avons indiqué que cette réaction était compatible avec la forme énol de l'acide cétolactonique.

- Spectre I.R. (KBr) :

1748 cm^{-1}	: -C=O de α-cétolactone
1702 cm^{-1}	: -C=O carboxylique
1600 cm^{-1}	: $-C_6H_5$
2500-2700 cm^{-1}	: -COOH

Chapitre II

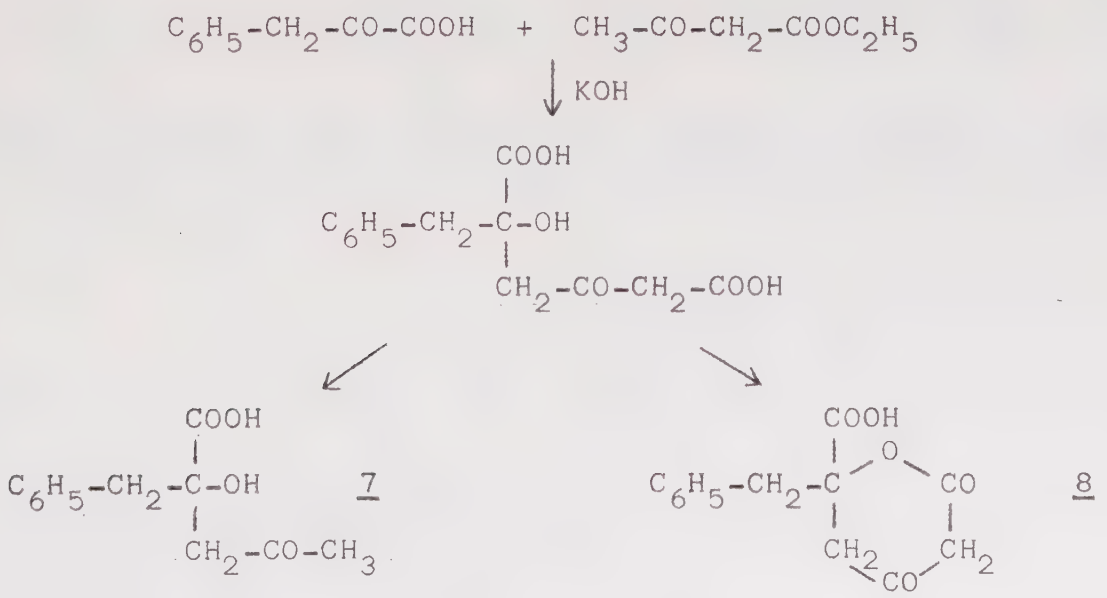
ETUDE DE LA REACTIVITE DE L'ACIDE PHENYLPYRUVIQUE VIS-A-VIS DE L'ACETYLACETATE D'ETHYLE EN MILIEU HYDROALCOOLIQUE ALCALIN

ETUDE THEORIQUE

Poursuivant notre étude sur la réactivité de l'acide phénylpyruvique vis-à-vis de cétones de type $CH_3-CO-CH_2-CO-R$, nous nous sommes intéressé à un composé voisin de l'acétylacétone, l'acétylacétate d'éthyle :

$$CH_3-CO-CH_2-COOC_2H_5.$$

Comme cela a déjà été signalé, cet ester β-cétonique réagit par activation d'un hydrogène provenant du groupe méthyle pour former un énolate qui va attaquer le carbonyle de l'acide phénylpyruvique (voir chapitre I). Le composé d'addition équimoléculaire 6 va se transformer de deux manières différentes. Une fraction de cet acide qui présente dans sa molécule un groupement acide β-cétonique subit une décarboxylation avec production de l'acide benzyl-2 hydroxy-2 céto-4 pentanoïque déjà isolé et étudié par P. CORDIER (9). Une autre fraction de cet acide 6 subit une lactonisation avec la formation de la δ-lactone de l'acide benzyl-2 hydroxy-2 céto-4 hexanedioïque.



benzyl-2 hydroxy-2 céto-4 pentanoïque

lactone du benzyl-2 hydroxy-2 céto-4 hexanedioïque

La composition de l'acide δ-lactonique a été confirmée par l'acidimétrie directe et par acidimétrie par retour ainsi que par l'analyse centésimale. Le spectre infra-rouge présentant une bande à 1740 cm^{-1} (carbonyle δ-lactonique) et une large bande entre 1725 et 1705 cm^{-1} (carbonyle cétonique et carboxylique) est en accord avec la structure proposée. Une large bande vers 2500-2700 cm^{-1} confirme la présence d'un groupe -COOH.

PARTIE EXPERIMENTALE

A - CONDENSATION DE L'ACIDE PHENYLPYRUVIQUE AVEC L'ACETYLACETATE D'ETHYLE.

1) Matière première :

Acétylacétate d'éthyle (origine PROLABO) :

Eb_{760} : 180°

n_D^{20} : 1,4190

2) Mode opératoire :

Nous avons préparé le mélange réactionnel suivant qui nous a donné les meilleurs rendements :

Acide phénylpyruvique	32,8 g (1 équ.)
Acétylacétate d'éthyle	26,0 g (2 équ.)
KOH en pastilles	29,0 g
Eau distillée	140 ml
Ethanol	50 ml

A la solution éthanolique d'acide phénylpyruvique et d'acétylacétate d'éthyle, on ajoute, en évitant toute élévation de température supérieure à 10°C, la solution aqueuse de potasse. On place le milieu réactionnel durant 15 jours à + 2°C .

3) Traitement du milieu réactionnel :

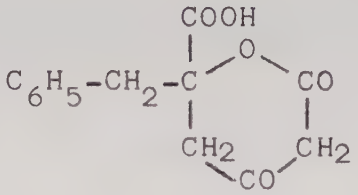
Nous avons opéré selon le processus habituel.

- le résidu des produits acides après évaporation de leur solution éthérée est traité par du chloroforme. Une fraction du résidu est insoluble dans le chloroforme. Nous isolons ainsi un composé acide δ-lactonique 8 . La fraction soluble dans le chloroforme après évaporation du solvant, se concrétise en cristaux blancs qui ont les propriétés de l'acide α-hydroxy γ-cétonique 7.

- l'éther neutre, après évaporation à 20° abandonne un faible résidu de produits de départ.

B - ETUDE DES PRODUITS ISOLES.

1) Lactone de l'acide benzyl-2 hydroxy-2 céto-4 hexane-dioïque :



8

Cristaux blancs.

F : 193°

- Analyse centésimale pour $C_{13}H_{12}O_5 + 1/2\ H_2O$:

Théorie :	C 60,69 %	H 5,09 %
Trouvé :	60,90	5,57

Ce composé cristallise avec 1/2 molécule d'eau.

- M : (composé séché à 100°C) :

Théorie pour $C_{13}H_{12}O_5$: M = 248,23

Trouvé : par acidimétrie directe : 246
par retour : 248

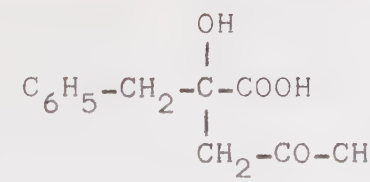
Dissous dans l'éthanol cet acide lactonique ne donne aucune coloration avec le perchlorure de fer.

En solution bicarbonatée, il ne réduit pas une solution de permanganate de potassium à 2 %. Ceci permet d'affirmer qu'il n'y a pas de double liaison dans la molécule.

- Spectre I.R. (KBr) :

2500-2700 cm^{-1}	:	-COOH
1740 cm^{-1}	:	-C=O de la δ-lactone
1725 et 1705 cm^{-1}	:	-C=O carbonyle cétonique et carboxylique
1490 et 1600 cm^{-1}	:	groupement phényle

2) Acide benzyl-2 hydroxy-2 céto-4 pentanoïque :



7

Cristaux blancs.

F : 104° (littérature : F : 104° (9)).

- M : Théorie : 222,23
Trouvé : par acidimétrie directe : 222
(littérature M = 222 (9)).

Nous pouvons donc conclure au même composé que celui antérieurement isolé par P.CORDIER (9).

DEUXIEME PARTIE

PROPRIETES DE L'ACIDE DIBENZYL-2,6 CETO-4 DIHYDROXY-2,6 HEPTANEDIOÏQUE, ISOLE A LA SUITE DE LA CONDENSATION DE L'ACIDE PHENYLPYRUVIQUE AVEC L'ACETYLACETONE

Chapitre I

ACTION DES REACTIFS DESHYDRATANTS

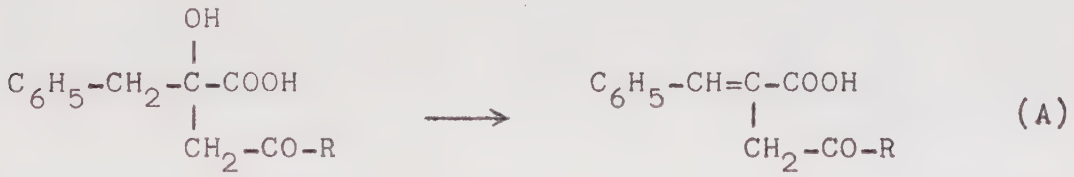
1) DESHYDRATATION ACETOCHLORHYDRIQUE A CHAUD.

ETUDE THEORIQUE

L'obtention de composés éthyléniques et de dérivés lactoniques à partir des acides α-alcool γ-cétoniques est l'une des propriétés les plus caractéristiques déjà décrites par de nombreux auteurs (9, 12, 14, 24, 25).

En effet, sous l'influence des agents déshydratants, il peut y avoir départ d'une ou plusieurs molécules d'eau aux dépens des fonctions alcooliques tertiaires peu stables et d'un hydrogène en α mobile, provenant soit du groupe méthylène voisin du groupe phényle, soit du groupe méthylène en α du carbonyle cétonique.

Donc deux possibilités :



(A)

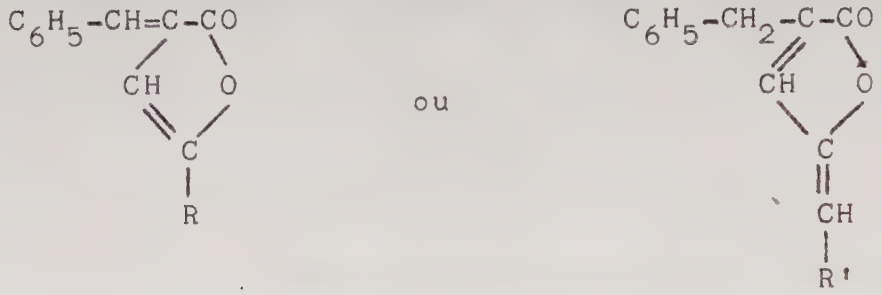
c'est le cas pour R = C_6H_5 (11)

(B)

c'est le cas pour R' = -H (9, 12)
R' = $-CH_3$ (14)
R' = $-C_6H_5$ (10).

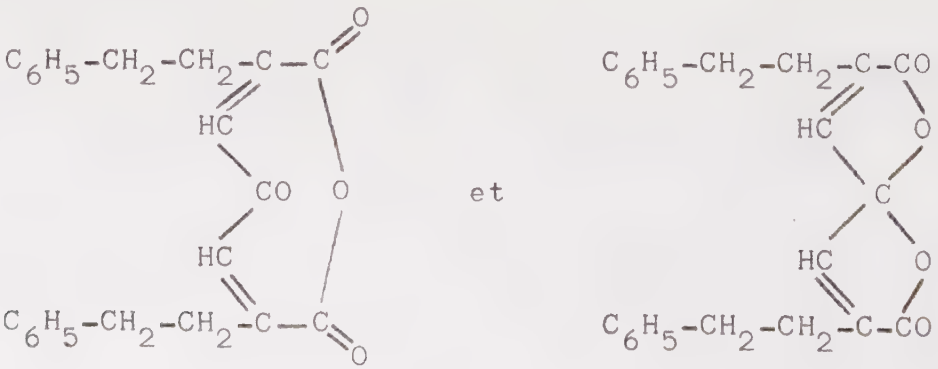
Il peut du reste y avoir transformation par déplacement de la double liaison sous l'action plus prolongée du réactif déshydratant de la forme (B) en (A).

Ces deux types d'acides peuvent donner naissance à des composés lactoniques.



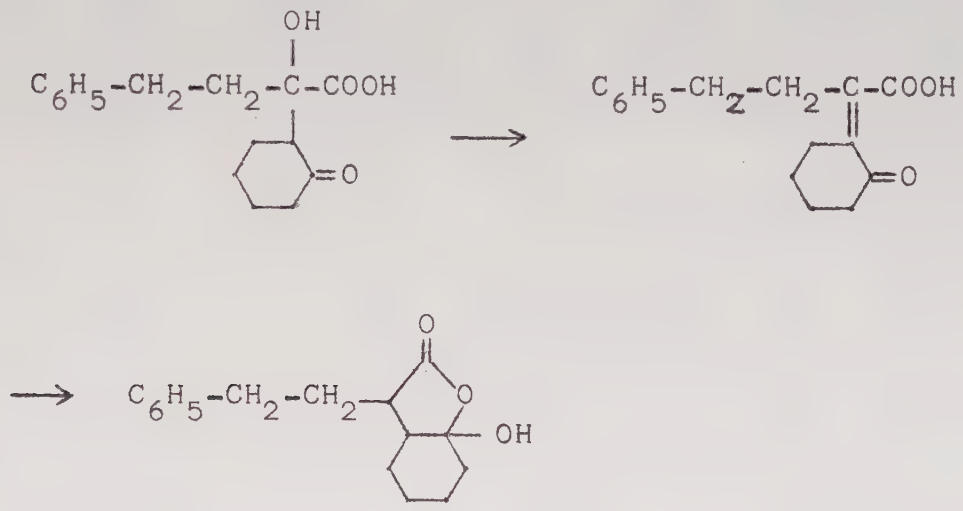
Le diacide γ-cétonique obtenu par condensation de l'acide phénylpyruvique avec l'acétylacétone réagit différemment vis-à-vis des réactifs déshydratants. En le chauffant avec un mélange d'acide acétique et d'acide chlorhydrique à parties égales, on observe une double déshydratation avec formation d'un diacide diéthylénique. Ce dernier réagissant sous la forme d'un hydrate de cétone se lactonise pour donner la γ-spirodilactone du diacide dibenzyl-2,6 dihydroxy-4,4' heptadiène-2,5 dioïque 10.

Cette structure est en accord avec l'une de celles proposées par J.BOUGAULT pour le composé issu de l'acide di-phénoéthyl-2,6 dihydroxy-2,6 céto-4 heptanedioïque après traitement par l'acide chlorhydrique (20) :



Grâce à la spectrophotométrie, nous avons pu éliminer pour le composé isolé la structure anhydridique.

Ces réactions sont à comparer à celles obtenues par A.HABERZETTL (26). Sous l'action déshydratante de l'acide chlorhydrique en milieu acétique, l'acide cyclohexanone-benzylpyruvique donne l'acide α-éthylénique δ-cétonique, qui se transforme en la forme stable d'hydroxylactone éthylénique.



La composition de la dilactone 10 a pu être établie par l'analyse centésimale complétée par une détermination acidimétrique du poids moléculaire après hydrolyse par la soude N/10. Sa structure a été déterminée par une spectrophotométrie dans l'infra-rouge qui montre deux bandes à 1755 et 1775 cm^{-1} dues aux C=O qui nous permettent de conclure à une δ-lactone α,β-diéthyléniques, une bande à 1585 cm^{-1} due au C=C conjugué avec C=O et une double bande à 812 et 820 cm^{-1} due à $\rangle C=\underset{|}{C}H$.

Le spectre RMN, quant à lui, montre 2 doublets superposés dus aux 2 CH_2 couplés avec les H éthyléniques, l'ensemble formant une séquence du type AX_2 (AA' x x' dégénéré) avec $J_{AX} \simeq$ 1,5 Hz . En outre à 6,49 ppm apparaissent 2 triplets superposés dus aux 2 H éthyléniques.

En solution acétonique et en présence d'une solution aqueuse de MnO_4K à 2 % on observe tout d'abord aucune réaction. Après plusieurs minutes de contact on voit apparaître une faible réduction, sans cependant déceler la présence d'aldéhyde benzoïque, ce qui exclut la position de la double liaison en α du groupement phényle.

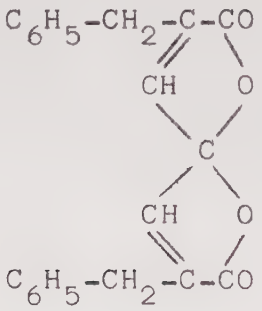
PARTIE EXPERIMENTALE

La déshydratation par l'acide chlorhydrique en milieu acétique a été réalisée dans les conditions suivantes :

Diacide δ-cétonique	5 g
Acide chlorhydrique concentré	15 ml
Acide acétique	30 ml

Ce mélange réactionnel est chauffé durant une heure sous réfrigérant à reflux. L'acide acétique et chlorhydrique sont alors éliminés par une distillation sous vide poussé (Rotavapor). Le résidu est mis en solution dans l'éthanol absolu à chaud. Lors du refroidissement on observe une cristallisation, c'est le produit de déshydratation.

Propriétés de la dilactone 10 :



Cristaux blancs, repurifiés dans l'éthanol.

F : 142°.

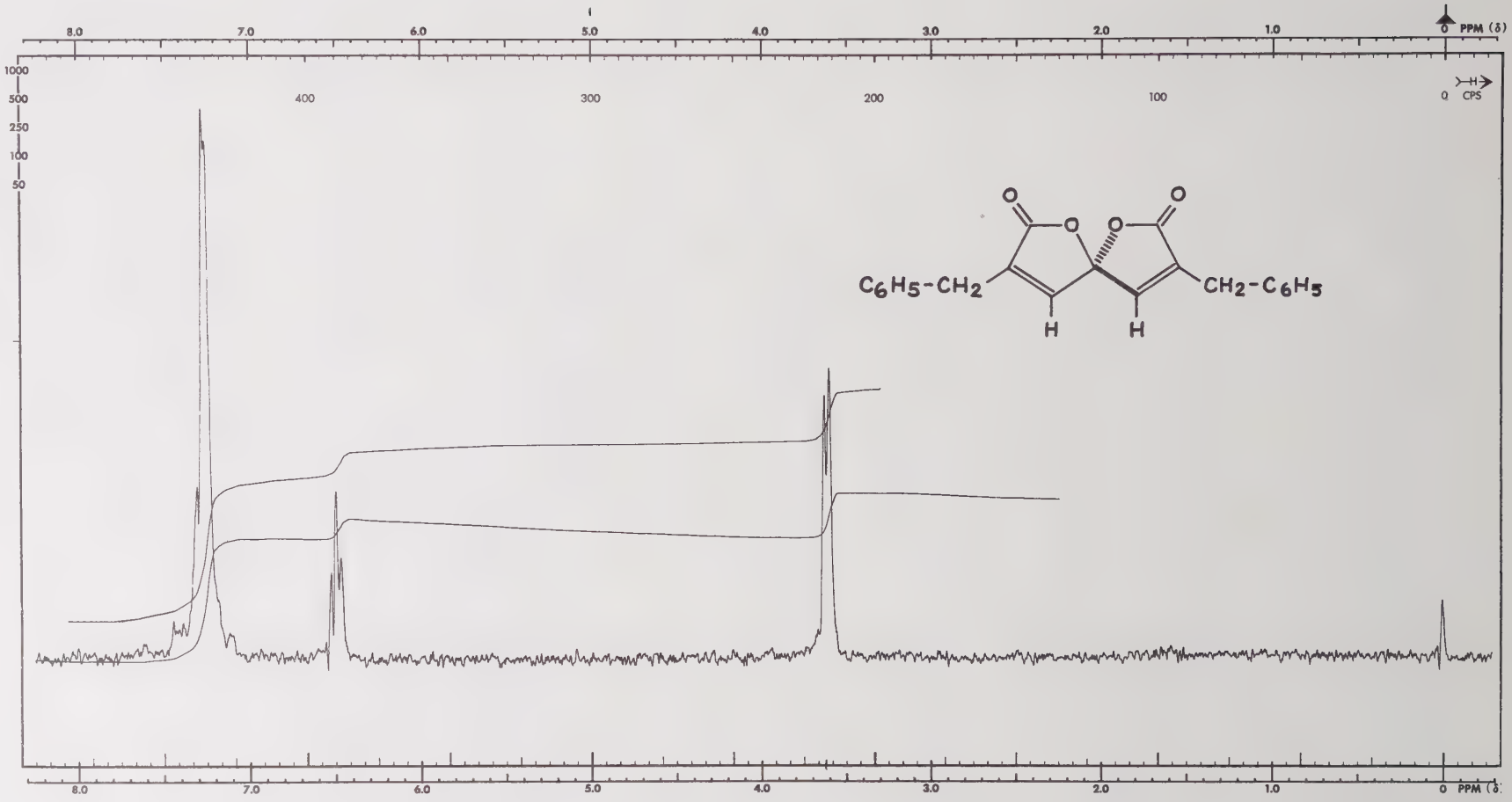
- Analyse centésimale pour $C_{21}H_{16}O_4$ (M = 332,34) :

Théorie :	C 75,89 %	H 4,85 %
Trouvé :	76,0	4,66

- M (acidimétrie par retour) : Théorie : 332,34
  Trouvé : 341,0

La dilactone est insoluble dans une solution de bicarbonate de potassium à 10 % , même à chaud. Cette propriété est en accord avec l'absence de fonction carboxylique libre.

On dissout environ 0,1 g de dilactone éthylénique dans 50 ml d'acétone. On ajoute quelques gouttes de solution aqueuse de permanganate de potassium à 2 % . On n'observe aucune réduction après


8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0 PPM (δ)
1000
500
250
100
50
400
300
200
100
0 CPS
O
O
O
O
C6H5-CH2
CH2-C6H5
H
H

l'addition de réactif. Après plusieurs minutes un début d'oxydation s'installe. Nous avons laissé ce mélange en réaction durant 15 à 30 minutes sans pouvoir déceler d'odeur d'aldéhyde benzoïque.

- Spectre I.R. (KBr) :

  . absence de bande -OH vers 3300-3500 cm^{-1}
  . absence de bande due à -COOH entre 2500-2700 cm^{-1}
  . double bande à 1755 et 1775 cm^{-1} : -C=O d'une γ-lactone α,β-éthylénique
  . bande à 1480 et 1600 cm^{-1} : groupements phényles
  . bande à 1585 cm^{-1} : -C=C conjugué avec -C=O
  . double bande à 812 et 820 cm^{-1} : $\rangle C=CH$

- Spectre RMN (CD_3Cl_3) :

  3,62 ppm : 2 doublets superposés dus aux 2 $-CH_2$ couplés avec les H éthyléniques

  $J_{AX} \simeq 1,5$ Hz

  6,49 ppm : 2 triplets superposés dus aux 2 H éthyléniques

  7,15 à 7,40 ppm : massif dû à 2 $-C_6H_5$

  6,84 ppm : 2 H

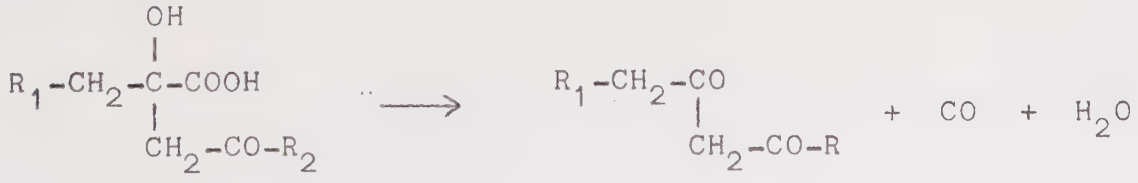
2) DESHYDRATATION SULFURIQUE A FROID.

ETUDE THEORIQUE

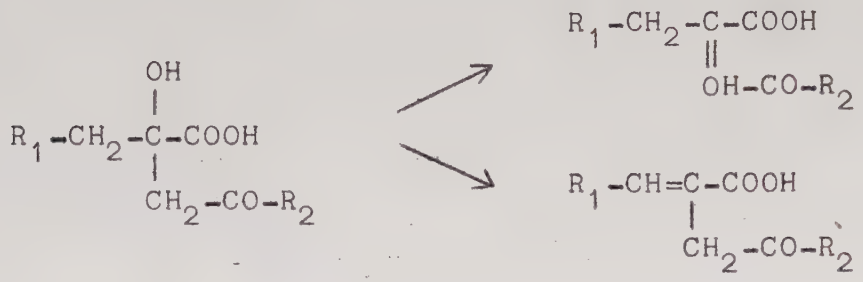
Nous avons envisagé une déshydratation plus poussée de l'acide dibenzyl-2,6 dihydroxy-2,6 céto-4 heptanedioïque.

L'expérience a montré qu'un acide α-alcool γ-cétonique peut se comporter de trois manières différentes :

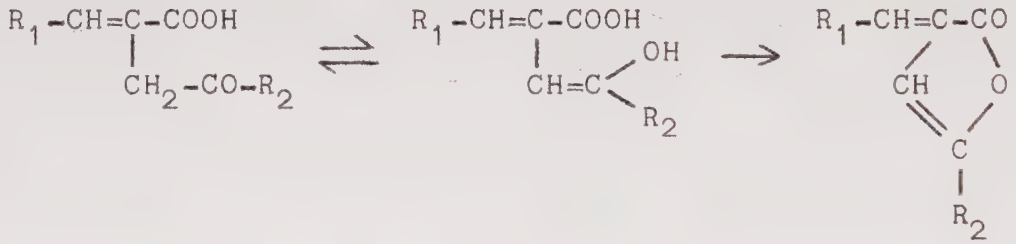
a) Sous l'action de l'acide sulfurique concentré à froid, il peut y avoir après dissolution de l'acide, dégradation de celui-ci avec dégagement d'oxyde de carbone et formation de β-dicétone (25, 26, 27)



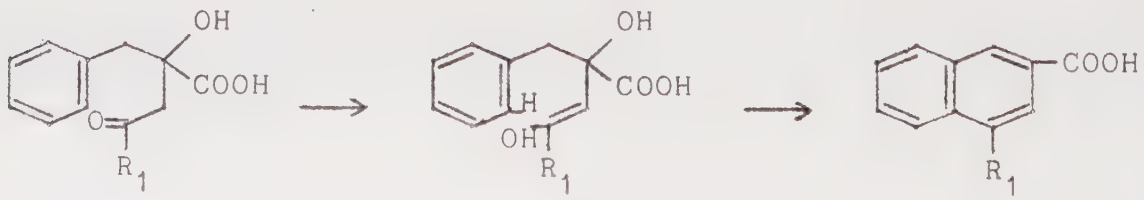
b) L'acide α-alcool γ-cétonique peut également subir une déshydratation avec formation d'un acide éthylénique pouvant exister sous deux formes isomères (25)



L'un des isomères de l'acide éthylénique peut exister sous la forme d'un mélange cétoénolique et l'action de l'acide sulfurique peut être telle qu'elle provoque une cyclisation avec production d'une γ-lactone éthylénique.

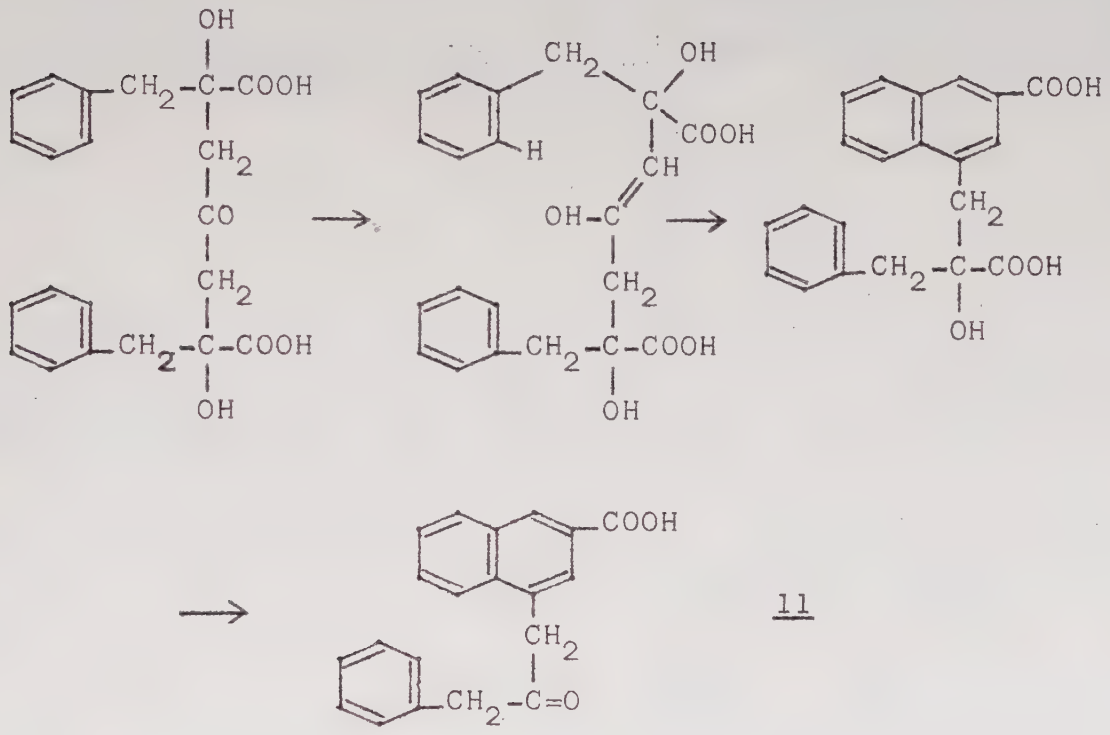


c) Le pouvoir déshydratant de l'acide sulfurique concentré peut être à l'origine de transformation encore plus poussées de la molécule α-alcool γ-cétonique (28 à 31) conduisant selon la structure par cyclisation à des composés naphtaléniques ou tétrahydrophénantréniques.



Au cours de nos travaux, nous avons pu montrer que l'acide dibenzyl-2,6 dihydroxy-2,6 céto-4 heptanedioïque, soumis à l'action de l'acide sulfurique concentré à 25°-30°C subit d'une part la transformation en composé naphtalénique et d'autre part la transformation d'un groupement carboxylique α-hydroxylé en fonction cétonique.

Dans une première étape on assiste à une énolisation de la fonction cétonique suivie d'une double déshydratation avec formation du cycle naphtalénique. Dans une deuxième étape, la molécule subit au niveau de la fonction alcool tertiaire carboxylique une décomposition selon le processus classique des acides α-alcools avec départ d'acide formique dégradé immédiatement en oxyde de carbone et eau.



11

acide (phényl-3' propanone-2')-1 naphtoïque-3

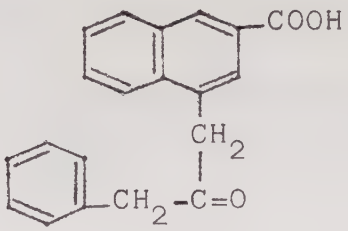
Ce composé a été isolé avec un rendement d'environ 25 %. La structure proposée est en accord avec le dosage acidimétrique et l'analyse centésimale. Le spectre infra-rouge outre les bandes à 1725 cm^{-1} (C=O cétonique) et 1655 cm^{-1} (C=O carboxylique) montre celles dues au cycle naphtalénique (1595 cm^{-1} et 752 cm^{-1}). Notons enfin qu'une solution éthanolique de ce produit donne une fluorescence intense en lumière de Wood.

PARTIE EXPERIMENTALE

Diacide δ-cétonique 2 ..... 2,0 g
Acide sulfurique concentré RP ..... 20 ml

On projette avec précaution le diacide dans l'acide sulfurique concentré, en évitant tout échauffement. En prenant les mêmes précautions cette solution est versée dans 200 ml d'eau. On laisse quelques heures à température ambiante et ce mélange subit le "traitement habituel". La solution éthérée des composés acides est évaporée et le résidu acide est solubilisé dans du benzène à chaud; après addition d'hexane, on observe la précipitation de l'acide (phényl-3' propanone-2')-1 naphtoïque-3 qui est isolé avec un rendement d'environ 25 % .

Propriétés de l'acide (phényl-3' propanone-2')-1 naphtoïque-3 11.



Cristaux blancs, recristallisés dans un mélange benzène-hexane.

Soluble dans une solution de bicarbonate de potassium à 10 %.

- Analyse centésimale pour $C_{20}H_{16}O_3$ (M = 304,33) :

Théorie :	C 78,93 %	H 5,30 %
Trouvé :	78,90	5,31

- M (acidimétrique) : Théorie : 304,33
  Trouvé : 302,5

La solution éthanolique présente une fluorescence intense en lumière de Wood.

Ce produit solubilisé dans l'éthanol ne donne aucune coloration avec une solution de perchlorure de fer.

Il ne réduit pas la solution de permanganate de potassium à 2 % lorsqu'il est solubilisé dans une solution de CO_3HK à 10 % .

Ces deux dernières réactions semblent confirmer la structure proposée, le noyau naphtalénique porte bien la fonction acide.

- Spectre I.R. (KBr) :

2500-2700 cm^{-1}	: -COOH
1725 cm^{-1}	: -C=O cétonique
1655 cm^{-1}	: -C=O carboxylique
1595 cm^{-1}	: groupement naphtalénique (bande intense)
1600 et 1490 cm^{-1}	: groupement benzénique (bandes peu intenses)
725 cm^{-1}	: groupement naphtalénique (32).

Chapitre II

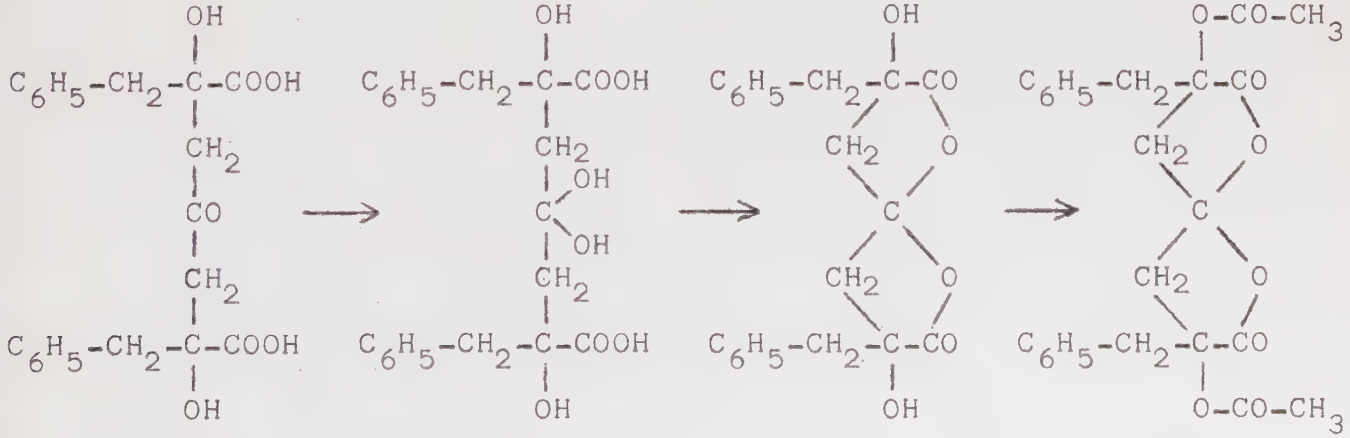
ACTION DU TETRAACETATE DE PLOMB

ETUDE THEORIQUE

Nous avons voulu étudier la réactivité du tétraacétate de plomb vis-à-vis du diacide 2 en utilisant la méthode employée par L.JUNG afin d'obtenir les dicétones correspondantes. L.JUNG a pu montrer qu'un groupement carboxylique α-hydroxylé peut se dégrader en groupement cétonique (33).

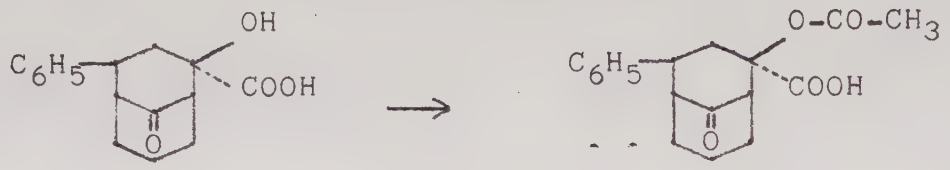
Nous avons, par contre, obtenu ici une dilactone diacétylée. Cette réaction indique bien que dans certaines conditions, en milieu acétique notamment, le diacide γ-cétonique 2 se comporte en cétone hydratée.

Dans une première étape, on assiste à une double lactonisation de l'hydroxyle de l'hydrate de cétone et le carboxyle en γ; dans une deuxième étape, on observe une double acétylation des alcools tertiaires en position 2 et 6 de la di-γ-lactone de l'acide dibenzyl-2,6 tétrahydroxy-2,4,4',6 heptanedioïque.



12

Signalons que L.JUNG a également pu obtenir l'acétylation de l'hydroxyle alcoolique tertiaire d'un acide γ-cétonique α-hydroxylé (34).



Notre di-γ-lactone diacétylée 12 a été isolée avec un rendement de 82 % environ. La structure proposée est en accord avec le dosage acidimétrique par retour et avec l'analyse centésimale. Nous avons caractérisé les fonctions acétiques par hydrolyse et transformation de l'acide acétique libéré en acétate d'éthyle reconnaissable à son odeur spécifique. Nous avons complété cette détermination par une étude spectrophotométrique. Le spectre infra-rouge montre les pics caractéristiques dus aux groupements γ-lactoniques (bandes à 1790 et 1792 cm^{-1}) et aux groupements acétylés (bandes à 1748 et 1743 cm^{-1} : C=O esters et 1230 cm^{-1} large bande : -C-O- acétate).

Le spectre de RMN ($CD Cl_3$) outre les signaux aromatiques (entre 6,95 et 7,35 ppm) présente deux signaux à 2,16 et 2,05 ppm caractérisant deux méthyles des groupements acétates et un massif de signaux entre 2,65 et 3,25 ppm dû aux 4 $-CH_2$.

PARTIE EXPERIMENTALE

Nous avons repris la méthode indiquée par L.JUNG (33) et réalisé le mélange réactionnel suivant :

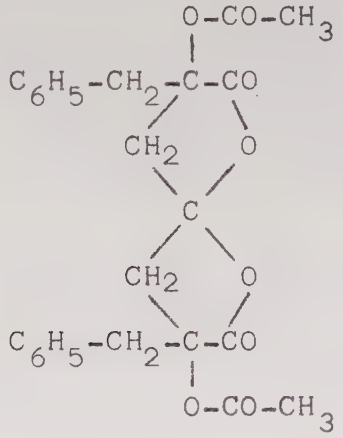
Diacide γ-cétonique 2	1,5 g
Tétraacétate de plomb	5,0 g
Acide acétique RP	15,0 ml

Après avoir solubilisé le diacide dans l'acide acétique RP, nous avons ajouté à la solution le tétraacétate de plomb en suspension dans de l'acide acétique RP. Ce mélange a été chauffé doucement jusqu'à apparition des premières bulles et d'un dégagement gazeux qui se poursuit même après avoir arrêté le chauffage. L'opération doit se faire durant 10 à 15 minutes. L'excédent de plomb est éliminé par précipitation à l'acide sulfurique N. On extrait alors à l'éther qui est soumis au "traitement habituel".

- la fraction acide ne contient plus aucun corps organique.

- l'éther neutre est mis à évaporer. Le résidu est lavé à l'oxyde d'isopropyle et les cristaux obtenus sont séchés.

Propriétés de la di-γ-lactone diacétylée 12 :



Cristaux blancs.

F : 157°.

- Analyse centésimale pour $C_{25}H_{24}O_8$ (M = 452,44) :

Théorie :	C 66,36 %	H 5,35 %
Trouvé :	66,70	5,39

- M (acidimétrie par retour) : Théorie : 452,44
  Trouvé : 448,9

Le test au perchlorure de fer est négatif.

Caractérisation de l'acide acétique.

On dissout 50 mg de produit dans 0,5 ml de potasse alcoolique 2 N . Après une minute de chauffage, on refroidit le milieu pour y ajouter 0,5 ml d'acide sulfurique à 50 % et on réchauffe. L'acide acétique libéré se transforme en acétate d'éthyle qui est caractérisé par son odeur.

Dans le cas de notre di-γ-lactone, ce test a été positif.

- Spectre I.R. (KBr) :

absence de bande -OH vers 3300-3500 cm^{-1}

absence de bande -COOH vers 2500-2700 cm^{-1}

1748 et 1743 cm^{-1} : -C=O esters

1790 et 1792 cm^{-1} : -C=O γ-lactones saturés

1600 et 1490 cm^{-1} : groupements phényles

1230 cm^{-1} large bande : -C-O acétates

- Spectre RMN (C_D Cl_3) :

6,95 à 7,35 ppm : 2 groupements $-C_6H_5$

2,16 et 2,05 ppm : $-O-CO-CH_3$

entre 2,65 et 3,25 ppm : massif dû à 4 groupements $-CH_2$.

Chapitre III

REDUCTION PAR LE BOROHYDRURE DE POTASSIUM

L'étude de l'acide dibenzyl-2,6 dihydroxy-2,6 céto-4 heptanedioïque nous a amené à envisager le comportement de ce dernier vis-à-vis d'un agent réducteur. Dans une première partie de notre travail, nous avons fait appel à un hydrure mixte, le borohydrure de potassium, de plus en plus employé en synthèse organique du fait de sa sélectivité pour les carbonyles aldéhydiques et cétoniques, en les transformant en fonction alcoolique secondaire.

Dans notre cas, cette réduction a été réalisée en phase bicarbonatée à 5 % à 20°C .

Cette réduction est précédée dans les conditions opératoires d'une rétroaldolisation donnant de l'acide benzyl-2 hydroxy-2 céto-4 pentanoïque 7 et de l'acide phénylpyruvique. Cette réaction inverse de l'aldolisation est due à l'alcalinité du milieu. L'acide 7 et l'acide phénylpyruvique ainsi formés subissent alors la réduction.

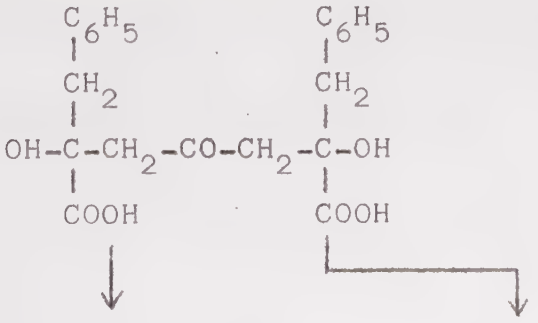
Cette réduction passe par la formation d'un complexe intermédiaire (35, 36) et une molécule de borohydrure de potassium livre 8 atomes d'hydrogène.

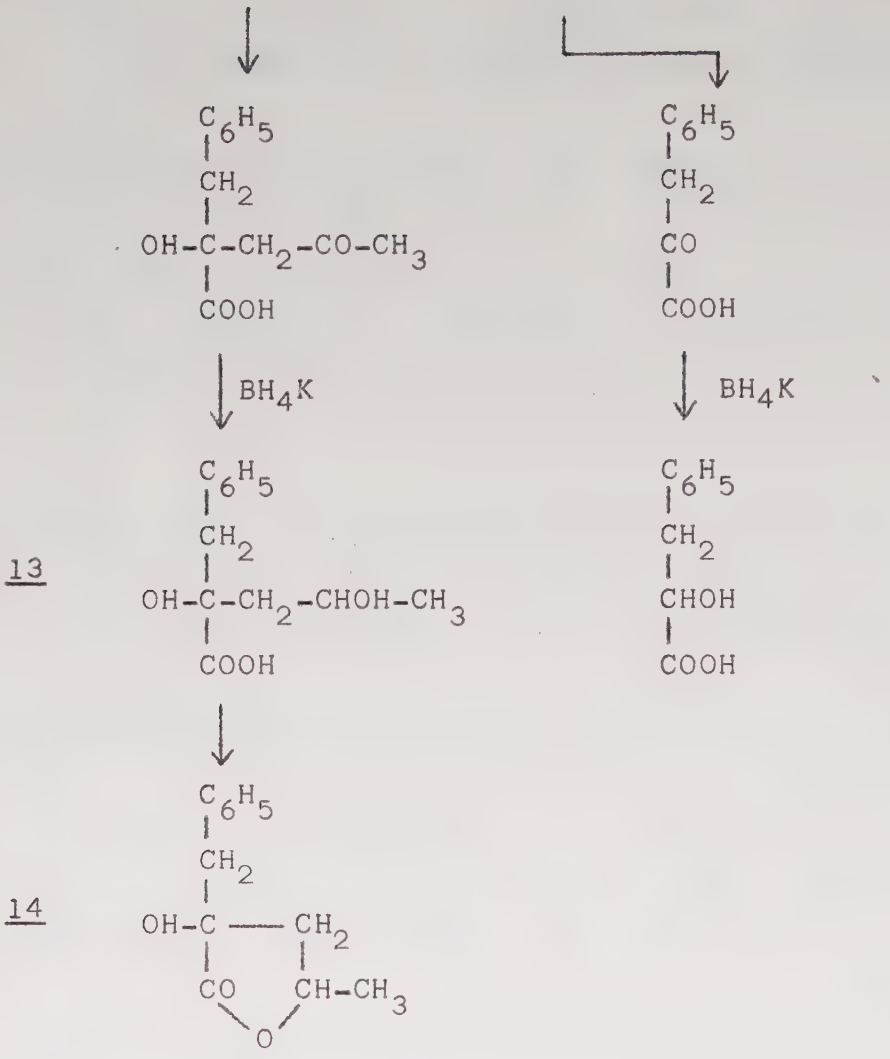
$$4\ R\text{-}CO\text{-}R' + BH_4K \longrightarrow \left[\begin{array}{c} R\text{-}C\text{-}R' \\ | \\ OH \end{array}\right]_4 BK$$

$$\left[\begin{array}{c} R\text{-}C\text{-}R' \\ | \\ OH \end{array}\right]_4 BK + 4\ H_2O \longrightarrow 4\ R\text{-}CHOH\text{-}R' + B(OH_3) + KOH$$

Il faut donc théoriquement utiliser une molécule de borohydrure de potassium pour quatre molécules de cétones. En fait dans la pratique courante on emploie un excès de réducteur.

La réduction peut donc être schématisée de la façon suivante :





Nous avons procédé à de nombreux essais de réduction. Nous avons observé cette dégradation qui parfois n'était pas totale, mais conduisait à des mélanges que nous n'avons pu séparer, ni par cristallisation, ni par chromatographie sur couches minces.

Il nous a cependant été possible, au cours d'une réduction par le borohydrure de potassium, d'obtenir après le "traitement habituel" :

- dans la phase acide : l'acide benzyl-2 dihydroxy-2,4 pentanoïque 13
- dans la phase neutre : la δ-lactone 14 de l'acide benzyl-2 dihydroxy-2,4 pentanoïque.

Nous avons étudié, dans une deuxième partie, comparativement la réduction, dans les mêmes conditions opératoires de l'acide ben-

zyl-2 hydroxy-2 céto-4 pentanoïque. Cet acide préparé selon la méthode proposée par P.CORDIER (9, 12) donne après réduction par le borohydrure de potassium et le "traitement habituel", dans l'éther renfermant les composés acides : l'acide 13 et dans l'éther neutre la δ-lactone 14 .

Les acides 13 issus de la réduction par le borohydrure de potassium, soit de l'acide benzyl-2 hydroxy-2 céto-4 pentanoïque, soit du diacide 2 ont le même point de fusion et le même spectre infra-rouge. Les δ-lactones issus de ces mêmes réductions ont des propriétés superposables.

La structure de l'acide 13 est en accord avec l'analyse centésimale et l'acidimétrie directe. Le spectre infra-rouge montre une double bande hydroxyle vers 3420-3440 cm^{-1}, une bande de carbonyle carboxylique à 1720 cm^{-1} et une autre à 2500-2700 cm^{-1} due au groupement carboxylique.

La lactone 14 est titrable par retour et conforme à l'analyse centésimale. Le spectre infra-rouge montre une bande hydroxyle à 3420 cm^{-1} et une bande δ-lactonique à 1750 cm^{-1}.

Nous avons également essayé d'hydrogéner ce diacide δ-cétonique par de l'hydrogène en présence de nickel Raney. Tous nos essais ont échoué car il n'y a pas eu absorption d'hydrogène et nous avons pu isoler le produit de départ.

PARTIE EXPERIMENTALE

Nous avons utilisé le mélange réactionnel suivant :

Diacide δ-cétonique 2	3,28 g
Solution de bicarnonate de potassium à 5 %.	50 ml
Borohydrure de potassium	0,25 g

A la solution du diacide 2 dans la solution de bicarbonate de potassium à 5 % on ajoute peu à peu le borohydrure de potassium. Il est bon d'attendre la fin du dégagement gazeux avant chaque nouvelle addition de borohydrure. Après quelques heures, on acidifie le milieu par HCl 3 N et on procède au "traitement habituel".

La solution éthérée contenant les produits acides, abandonne au bout de quelques minutes un précipité cristallin que nous isolons par filtration. Ce corps est relavé par l'éther et se révèle être l'acide 13 (Rdt 30 %).

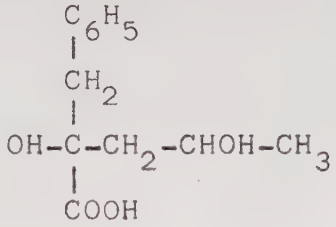
La solution éthérée neutre est évaporée à 20°C et abandonne un résidu cristallin δ-lactonique qui correspond à la lactone 14 (Rdt 25 %).

Essais à partir de l'acide benzyl-2 hydroxy-2 céto-4 pentanoïque

Acide δ-cétonique ..... 2,24 g
Solution de bicarbonate de potassium à 5 % 50 ml
Borohydrure de potassium ..... 0,15 g

De la même manière que précédemment nous isolons un acide et une δ-lactone. Les deux acides et les 2 δ-lactones ayant des propriétés superposables, nous les étudierons ensembles.

Etude de l'acide benzyl-2 dihydroxy-2,4 pentanoïque 13 :



Poudre blanche, plus ou moins soluble dans l'éther, purifiée par lavage dans l'oxyde d'isopropyle.

F : 209°

- Analyse centésimale pour $C_{12}H_{16}O_4$ (M = 224,46) :

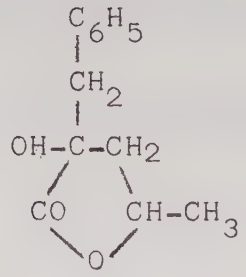
	C	H
Théorie :	64,27 %	7,19 %
Trouvé :	64,32	7,06

- M : Théorie : 224,46
  Trouvé (acidimétrie directe) : 223,4

- Spectre I.R. (KBr) :

3420 et 3440 cm^{-1}	:	2 bandes -OH
2500-2700 cm^{-1}	:	-COOH
1720 cm^{-1}	:	-C=O carboxylique
1090 et 1110 cm^{-1}	:	-OH alcooliques

Etude de la lactone 14 :



Longues aiguilles blanches hygroscopiques.

F : 120°.

- Analyse centésimale (M = 206,23) :

Théorie :	C 69,90 %	H 6,79 %
Trouvé :	70,0	6,50

- M : Théorie : 206,23
  Trouvé (acidimétrie par retour) : 208,3

- Spectre I.R. (KBr) :

  3420 cm^{-1} : -OH

  1750 cm^{-1} : -C=O δ-lactonique.

Chapitre IV

CARACTERISATION DU CARBONYLE CETONIQUE SEMICARBAZONE ET THIOSEMICARBAZONE

ETUDE THEORIQUE

Dans le but de confirmer la structure cétonique du diacide 2, nous avons préparé sa semicarbazone et sa thiosemicarbazone.

Dans le cas de la semicarbazone, il a été nécessaire de tamponner le milieu par l'acétate de sodium afin d'obtenir un rendement supérieur à 50 %. Nous sommes en effet arrivé à faire cristalliser la semicarbazone en utilisant une solution d'acétate à 25 % et en laissant le milieu réactionnel à température ordinaire pendant trois à quatre jours. L'étude de la semicarbazone nous a montré qu'elle cristallise avec une molécule d'eau. Sa structure a été confirmée par l'analyse centésimale, le dosage acidimétrique et la spectrophotométrie dans l'infra-rouge (bandes caractéristiques à 1634 et 1570 cm^{-1}).

La thiosemicarbazone a été préparée selon une technique habituelle. La réaction est réalisée en phase éthanolique à 20°C . Le produit est isolé au bout de deux ou trois jours avec un bon rendement (Rdt $>$ 70 %). Comme dans le cas précédent, la structure a été confirmée par l'analyse centésimale, le dosage acidimétrique et la spectrophotométrie dans l'infra-rouge (bandes à 1600, 1510 et 1500 cm-1).

Dans les deux cas, la recherche de l'azote a été positive.

Sur le spectre infra-rouge de l'acide dibenzyl-2,6 dihydroxy-2,6 céto-4 heptanedioïque 2, nous avions observé une double bande à 1705 et 1710 cm^{-1}.

Celle-ci se résoud à une seule bande située à 1705 cm^{-1} dans le cas de nos 2 composés azotés. On peut donc attribuer la bande à 1705 cm^{-1} aux C=O carboxyliques et la bande à 1710 cm^{-1} au C=O cétonique du diacide 2.

PARTIE EXPERIMENTALE

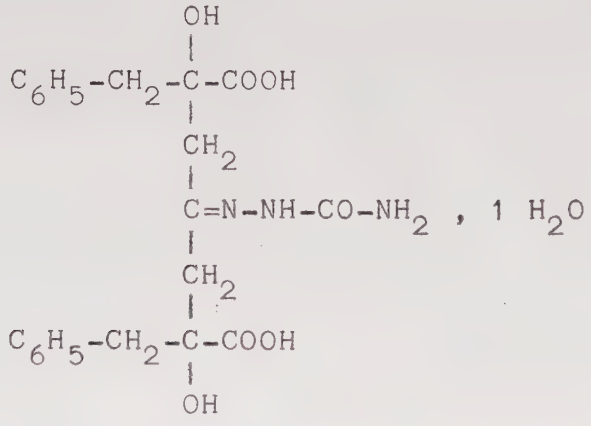
A - SEMICARBAZONE :

Les meilleurs résultats sont obtenus pour la préparation de la semicarbazone du diacide 2 en préparant le mélange réactionnel suivant :

Diacide δ-cétonique 2	4 g
Ethanol	50 ml
Chlorhydrate de semicarbazide	4 g
Acétate de sodium	2 g
Eau distillée	20 ml

A la solution éthanolique du diacide on ajoute successivement la solution aqueuse de chlorhydrate de semicarbazide et la solution aqueuse d'acétate de sodium. Le mélange limpide est abandonné à la température du laboratoire. A partir du troisième jour, on observe un début de cristallisation qui n'augmente plus pondéralement après six jours. On isole la semicarbazone avec un rendement de 86 %.

Propriétés de la semicarbazone du diacide 2 :



Cristaux blancs.

F : 148°.

- Analyse centésimale pour $C_{22}H_{25}O_7N_3$, 1 H_2O (M = 461,46) :

	C	H	N
Théorie :	57,26 %	5,90 %	9,11 %
Trouvé :	57,35	5,97	8,92

- M : Théorie : 461,46
  Trouvé (acidimétrie) : 462,3

La recherche de l'azote après minéralisation par le sodium est positive (réaction au bleu de Prusse).

- Spectre I.R. (KBr) :

3450 cm^{-1}	: -OH alcoolique
1705 cm^{-1}	: -C=O carboxylique
1634 et 1570 cm^{-1}	: caractéristique du groupement semicarbazone

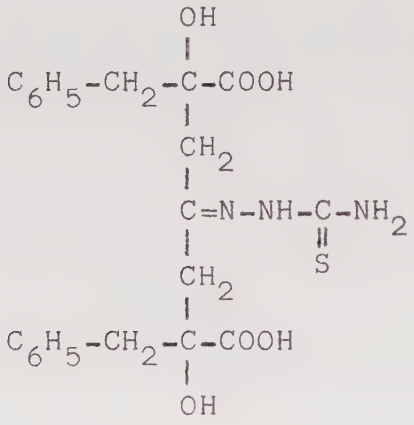
B - THIOSEMICARBAZONE :

La thiosemicarbazone du diacide 2 a été préparée selon la méthode habituelle. Nous avons réalisé le mélange suivant :

Diacide δ-cétonique 2	1,9 g
Thiosemicarbazide	0,5 g
Ethanol absolu	50 ml

A la solution éthanolique du diacide, on ajoute la thiosemicarbazide et on chauffe au bain-marie bouillant à reflux durant six heures. Après refroidissement on ajoute 50 ml d'eau et on laisse à la température ambiante durant trois jours. Les cristaux formés sont isolés, lavés à l'eau distillée et séchés sous vide. Dans ces conditions opératoires, le rendement est supérieur à 70 %.

Propriétés de la thiosemicarbazone :



Cristaux blancs.

F (décomposition) : 212°.

- Analyse centésimale pour $C_{22}H_{25}O_6N_3S$ (M = 459,44) :

Théorie :	C 57,51 %	H 5,48 %	N 9,15 %
Trouvé :	57,29	5,64	9,12

- M : Théorie : 459,44
  Trouvé (acidimétrie) : 460,5

La recherche de l'azote après minéralisation par la soude a été positive (réaction au bleu de Prusse).

- Spectre I.R. (KBr) :

3400 cm^{-1}	:	-OH alcoolique
2500-2700 cm^{-1}	:	-COOH
1705 cm^{-1}	:	-C=O carboxylique
1600 et 1510 cm^{-1}	:	$=N-NH-\underset{\underset{S}{\|\|}}{C}-NH_2$
1500 cm^{-1}	:	$-\overset{\|}{N}-\underset{\underset{S}{\|\|}}{C}-$

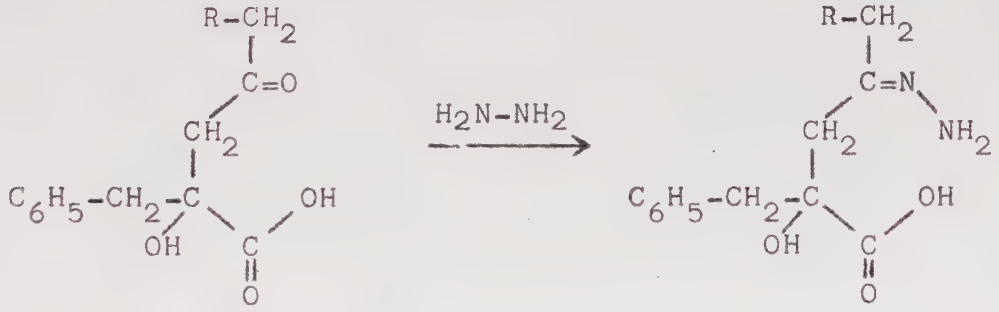
Chapitre V

ACTION DE L'HYDRAZINE PREPARATION DE PYRIDAZONES

ETUDE THEORIQUE

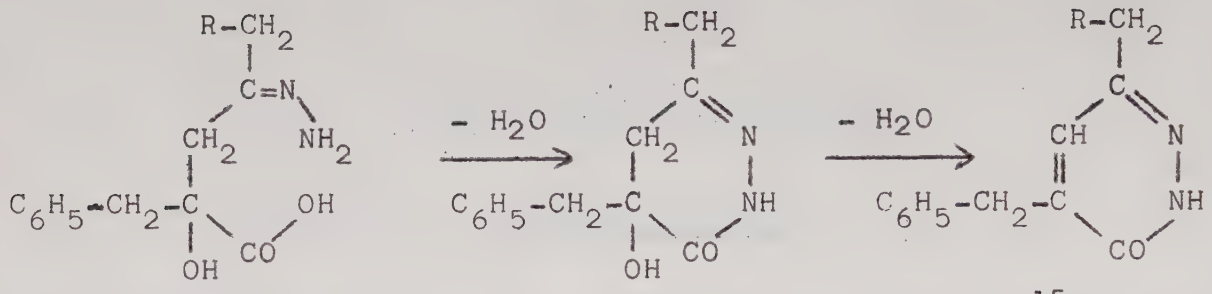
L'intérêt de la préparation et de l'étude des produits issus de synthèse de composés cétoniques avec l'hydrazine n'est plus à démontrer. En effet, depuis la découverte des premières pyridazones par E.FISCHER (37) et F.ACH (38) en 1886 et 1889, ces composés ainsi que leurs préparations ont fait l'objet de nombreux travaux. En vue de caractériser et préciser la localisation de la fonction cétonique, il nous a paru intéressant d'étudier la réactivité de l'acide dibenzyl-2,6 dihydroxy-2,6 céto-4 heptanedioïque vis-à-vis de l'hydrazine.

Cet acide réagit avec l'hydrazine pour donner la pyridazone acide correspondante. La formation de ce dérivé azoté peut s'expliquer en plusieurs étapes; dans une première étape l'hydrazine réagit sur la fonction cétonique pour former un composé instable dans les conditions opératoires :



avec R = $C_6H_5-CH_2-\underset{\underset{OH}{|}}{C}-COOH$

La fonction amine libre et la proximité d'une fonction acide vont conduire dans une deuxième étape à une cyclisation et à la formation d'un groupement =N-NH-CO-. En même temps, il y a une déshydratation de l'alcool tertiaire et formation d'une pyridazone-3.

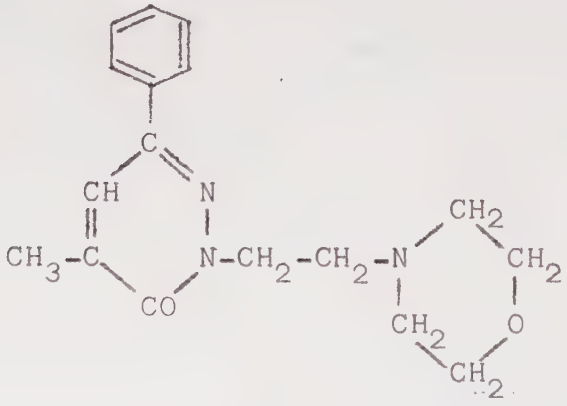


15

Ces deux réactions se passent simultanément dans le milieu réactionnel à chaud tamponné par l'acétate de sodium. Le produit est isolé et purifié par précipitation dans l'éthanol dilué.

Ce type de réaction est superposable à celui décrit et approfondi par G.LECLERC, C.G.WERMUTH et J.SCHREIBER (39).

Outre sa facilité de préparation, cette molécule possède une deuxième qualité. En effet, elle possède un hydrogène actif porté par un azote en α d'un carbonyle. Cette position permet de greffer des chaînes latérales. A la suite des travaux de G.LECLERC (40) et C.G.WERMUTH (41) sur le composé "Ag 246", il nous a paru intéressant de synthétiser des pyridazones à chaîne latérale $-CH_2-CH_2-N<$ en vue d'une éventuelle activité pharmacodynamique.



"Ag 246" Morpholinoéthyl-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3.

Ainsi la pyridazone 15 est traitée avec le chlorure de morpholinoéthane et donne la pyridazone 16 avec un rendement de 66 %.

Les structures et compositions de ces deux produits isolés ont été déterminées par dosage acidimétrique et analyse centésimale.

Le spectre infra-rouge de la pyridazone 15 montre en plus de la bande de l'hydroxyle alcoolique (3400 cm^{-1}) et du carbonyle carboxylique (1722 cm^{-1}) une bande à 1645 cm^{-1} (C=O acide cyclique) et à 1600 cm^{-1} (C=C).

PARTIE EXPERIMENTALE

A - PREPARATION DE LA PYRIDAZONE 15.

1) Matières premières :

- Acide dibenzyl-2,6 dihydroxy-2,6 céto-4 heptanedioïque préparé selon la méthode décrite dans la première partie de ce travail.
- Hydrazine hydratée à 98 % (origine PROLABO) : cristaux blancs hygroscopiques.
- Acétate de sodium (origine PROLABO).

2) Mode opératoire :

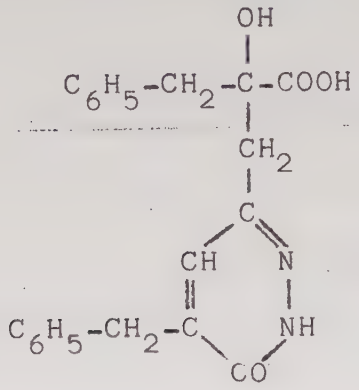
Nous avons obtenu le meilleur rendement en préparant le milieu réactionnel suivant :

Diacide γ-cétonique 2	4,00 g
Ethanol 95°	25 ml
Hydrazine hydratée	0,34 g
Acétate de sodium	0,86 g
Eau distillée	5 ml

A la solution éthanolique du diacide, nous avons ajouté l'hydrazine et la solution aqueuse d'acétate de sodium. Le milieu se prend en masse, mais se clarifie pour donner une solution limpide après une demi-heure de chauffage au bain-marie bouillant sous réfrigérant ascendant.

Après refroidissement, on ajoute 80 ml d'eau distillée et on observe une cristallisation au bout de 12 heures à température ambiante. On recueille ce précipité par filtration et on lave abondamment à l'eau distillée. On sèche à l'étuve. Le meilleur rendement obtenu a été de 60 % environ.

3) Propriétés de la benzyl-4 (phényl-1' hydroxy-2' carboxy-2' propane)-6 pyridazone-3 :



15

Cristaux blancs purifiés par l'éthanol dilué.

F : 228°.

- Analyse centésimale pour $C_{21}H_{20}O_4N_2$ (M = 364,39) :

Théorie :	C 69,21 %	H 5,53 %	N 7,69 %
Trouvé :	69,25	5,54	7,31

- M : Théorie : 364,39
  Trouvé (acidimétrie) : 364,0.

Un essai de réduction par le permanganate de potassium sur une solution de la pyridazone 15 en solution bicarbonatée s'est révélé négatif. Il n'y a donc pas de double liaison en dehors du cycle pyridazinique. L'alcool tertiaire en α de la fonction carboxylique encore existante n'a donc pas été touché lors de la réaction de synthèse.

Un essai au perchlorure de fer sur une solution alcoolique de pyridazone est également resté négatif.

- Spectre I.R. (KBr) :

3400 cm^{-1} : -OH alcoolique

1722 cm^{-1} : -C=O carboxylique

1645 cm^{-1} : -C=O amide cyclique

1600 cm^{-1} : $\rangle C=C \langle$

B - PREPARATION DE LA PYRIDAZONE 16.

1) Matières premières :

- Chlorhydrate du morpholino-2 chloréthane

Ce produit a été préparé selon une méthode préconisée par J.DEPREY (42) à partir du morpholino-2 éthanol du commerce. Il nous semble important de la rappeler ici :

Morpholino-2 éthanol	52,5 g
Chlorure de thionyle	96,0 g
Chloroforme	600 ml

Dans une solution chloroformique de morpholino-2 éthanol refroidie à 0°C dans un bain de glace, on fait passer un courant d'acide chlorhydrique sec jusqu'à saturation. On laisse reposer quelques heures à 0°C et on ajoute goutte à goutte la solution chloroformique de chlorure de thionyle en ayant soin de refroidir le mélange par un bain de glace et en l'agitant mécaniquement. Ce mélange est ensuite chauffé deux heures à reflux, distillé sous vide et le résidu est recueilli. On le purifie par dissolution dans l'éthanol à chaud et précipitation par refroidissement.

- Caractères du chlorhydrate de morpholino-2 chloréthane :

Cristaux blancs en formes d'aiguilles.

F : 185°.

2) Synthèse de la (morpholino-2' éthane)-2 benzyl-4 (phényl-1' hydroxy-2' carboxy-2' propane)-6 pyridazone-3 :

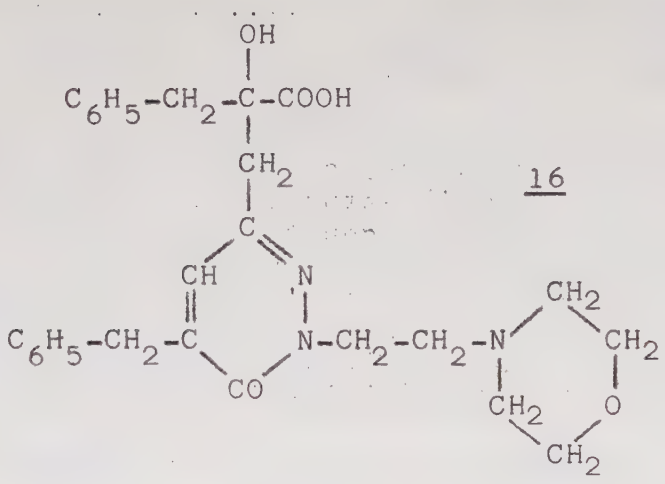
Les meilleurs résultats sont obtenus dans les conditions opératoires suivantes :

Pyridazone-3 15	1,7 g
Chlorhydrate du morpholino-2 chloréthane	0,86 g
Ethylate de sodium	6,3 g
Ethanol absolu	180 ml

On prépare d'une part une solution de pyridazone-3 15 dans 45 ml d'éthanol absolu à laquelle on ajoute 45 ml d'une solution d'éthylate de sodium à 7 % et d'autre part une solution de chlorhydrate de morpholino-2 chloréthane dans 45 ml d'éthanol absolu à laquelle on ajoute également 45 ml d'une solution d'éthylate de sodium à 7 %. On réunit les deux solutions qui sont chauffées pendant 8 heures au bain-marie bouillant sous réfrigérant ascendant.

On filtre la solution pour éliminer le chlorure de sodium formé et on distille sous vide pour obtenir des cristaux amorphes. Ces cristaux sont solubilisés dans l'eau et la solution est acidifiée par HCl 3 N. Par le "traitement habituel", on isole le produit de synthèse dans la solution éthérée renfermant les produits acides (Rdt : 66 %).

3) Etude du produit de synthèse isolé :



16

Cristaux blancs.

F : 220°.

- Analyse centésimale pour $C_{27}H_{31}O_5N_3$ (M = 477,54) :

Théorie :	C 67,90 %	H 6,54 %	N 8,80 %
Trouvé :	67,35	6,37	8,29

- M : Théorie : 477,54
  Trouvé (acidimétrie) : 476,3.

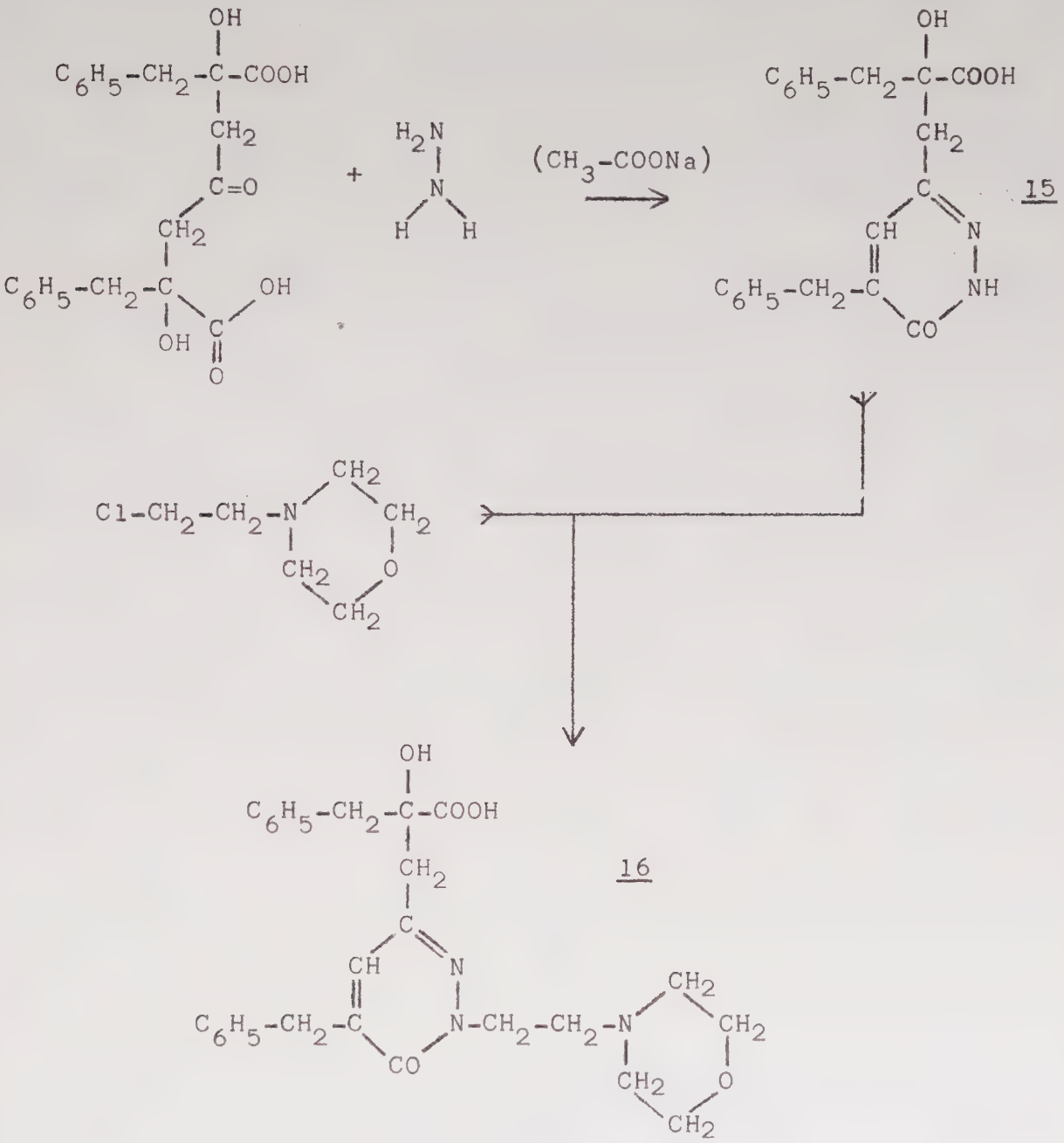
Un essai au perchlorure de fer sur une solution éthanolique de la pyridazone 16 est resté négatif.

- Spectre I.R. (KBr) :

En plus des bandes caractéristiques de la pyridazone-3 15, nous trouvons :

1120 cm^{-1} : bande due à $-CH_2-O-CH_2-$

TABLEAU RECAPITULATIF DES REACTIONS DECRITES DANS CE CHAPITRE



(Morpholino-2' éthane)-2 benzyl-4
(phényl-1' hydroxy-2' carboxy-2' propane)-6
pyridazone-3

Chapitre VI

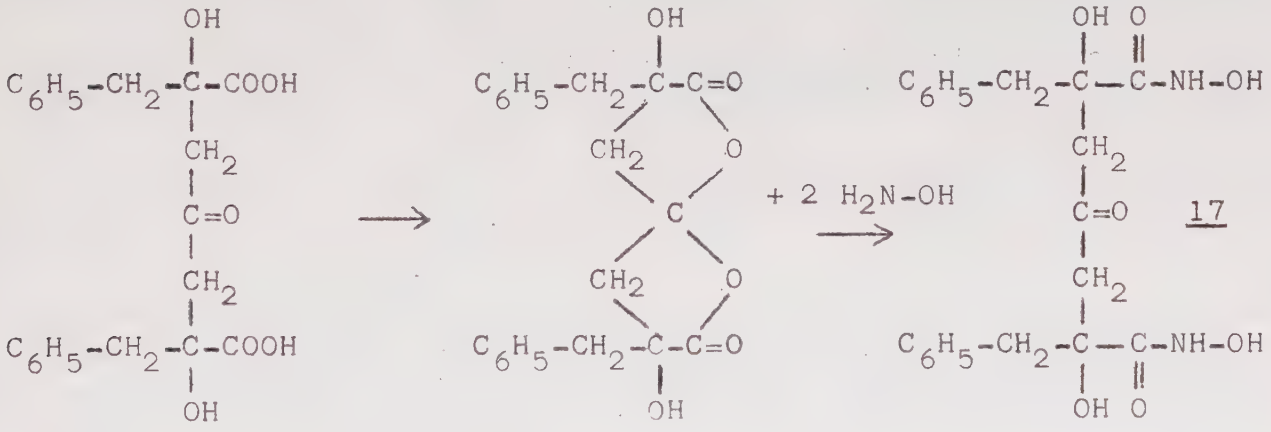
ACTION DE L'HYDROXYLAMINE
PREPARATION D'UN ACIDE HYDROXAMIQUE

ETUDE THEORIQUE

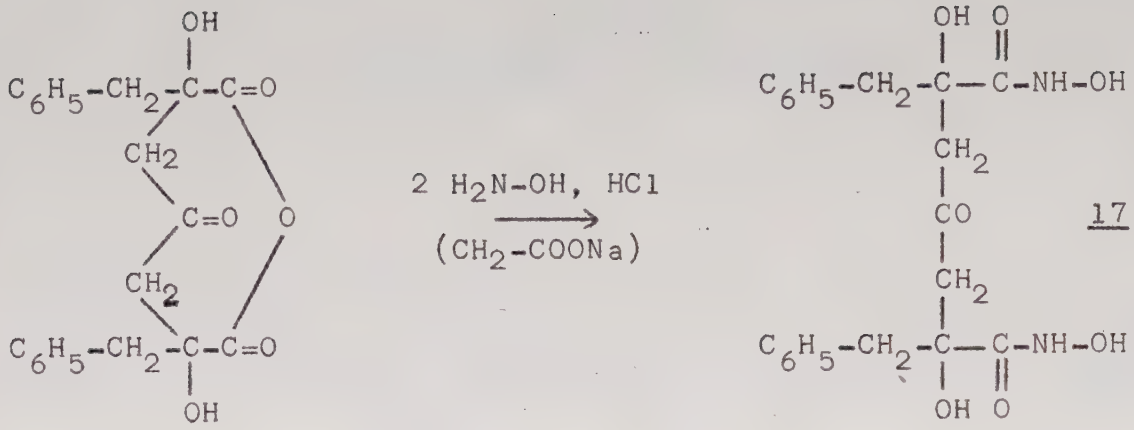
Nous avons déjà constaté que l'acide dibenzyl-2,6 dihydroxy-2,6 céto-4 heptanedioïque avait tendance, en présence d'acide acétique et chlorhydrique, de se comporter en hydrate de cétone. Il semble qu'en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'acétate de sodium le même phénomène se produise.

C'est en essayant de préparer l'oxime par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur le diacide 2 que nous avons constaté cette particularité. En effet, le produit isolé et étudié ne sera pas l'oxime, mais un acide hydroxamique dérivant du diacide.

Nous pouvons admettre que l'acide de départ par action du chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence d'acétate de sodium et sous l'effet de la chaleur tend à se lactoniser. L'hydroxylamine réagissant conjointement, attaque dans une deuxième étape les carbonyles pour donner un acide hydroxamique 17.



D'autre part, on sait que les anhydrides traités avec l'hydroxylamine donnent des acides hydroxamiques (43). On pourrait donc envisager l'action de l'hydroxylamine sur une structure anhydridique intermédiaire du diacide 2



L'acide hydroxamique 17 est isolé avec un très bon rendement de 80 %. Parmi les propriétés caractéristiques des acides hydroxamiques, nous avons pu observer avec cet acide 17 :

- son insolubilité dans l'éther ;
- la coloration rouge-cerise intense que donne sa solution éthanolique lorsqu'on y ajoute une goutte d'une solution de perchlorure de fer.

La recherche de l'azote s'est révélée positive et l'analyse centésimale ainsi que la détermination acidimétrique du poids moléculaire ont confirmé la structure proposée.

On admet qu'un acide hydroxamique peut se présenter sous deux formes en équilibre (47) :

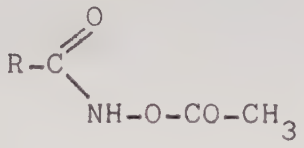
F.MATHIS et coll. (45,46) ont montré grâce aux spectres infra-rouges que les acides hydroxamiques à l'état solide présentent dans la région 3100 à 3300 cm^{-1} une bande intense et fine, dont l'aspect et la position sont caractéristiques d'un groupement -NH associé. La présence de cette bande dans le groupement fonctionnel suffit à prouver que ce sont des N-hydroxyamides :

R-CO-NH-OH

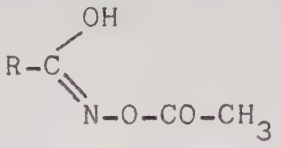
Le spectre infra-rouge (KBr) de notre acide hydroxamique 17 montre une bande intense à 3100 cm^{-1} due au groupement -NH. Il montre en outre une bande d'hydroxyle alcoolique à 3420 cm^{-1}, une bande de carbonyle cétonique à 1715 cm^{-1} et une bande -C=O amide à 1680 cm^{-1}. La structure 17 a donc pu être vérifiée.

Il nous a été possible d'acétyler les fonctions hydroxamiques. Le composé neutre isolé, après hydrolyse alcaline en présence d'éthanol et après action de l'acide sulfurique à chaud, libère de l'acétate d'éthyle, ce qui permet de caractériser les fonctions acétates. L'analyse centésimale du produit acétylé, confirme la structure proposée.

Comme pour l'acide hydroxamique correspondant, on peut envisager les deux formes de dérivé acétylé :



(I)



(II)

Nous avons pu attribuer la forme N-acétylée (II) au composé 18, grâce au spectre infra-rouge. Ce dernier ne présente plus de bandes entre 3100 et 3300 cm^{-1}, ce qui prouve l'absence de groupement -NH, ni aucune bande entre 1600 et 1720 cm^{-1} ce qui confirme l'absence du groupement -C=O amide. Par contre, nous notons la présence d'une double bande à 1800 cm^{-1} (=N-O-CO-CH_3) et d'une bande à 1222 cm^{-1} (=N-O-CO-CH_3). Le carbonyle cétonique donne une bande à 1728 cm^{-1}.

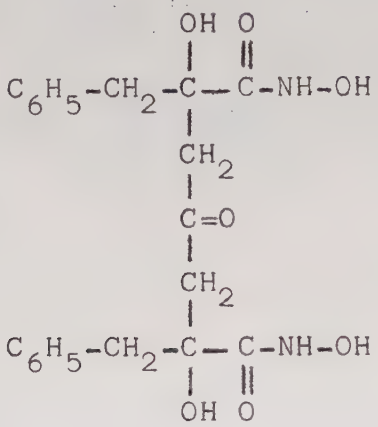
PARTIE EXPERIMENTALE

Nous avons isolé l'acide hydroxamique 17 en préparant le milieu réactionnel suivant :

Diacide δ-cétonique 2	4,0 g
Ethanol 95°	20 ml
Chlorhydrate d'hydroxylamine	1,0 g
Acétate de sodium	1,0 g
Eau distillée	10 ml

A la solution éthanolique du diacide, on ajoute la solution aqueuse de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'acétate de sodium. Le mélange est porté à ébullition sous réfrigérant à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, on acidifie le milieu par HCl 3 N et on extrait à l'éther. L'acide hydroxamique passe dans l'éther et cristallise au bout de quelques instants. On filtre sur buchner en s'aidant du vide et on lave abondamment le précipité à l'éther. Dans ces conditions, nous avons obtenu un rendement de 75 à 80 % en acide hydroxamique.

Propriétés de l'acide dibenzyl-2,6 dihydroxy-2,6 céto-4 heptane-dihydroxamique 17 :



17

Cristaux blancs en formes d'aiguilles, s'altérant à la lumière.

F : 237°.

- Analyse centésimale pour $C_{21}H_{24}O_7N_2$ (M = 416,42) :

Théorie :	C 60,56 %	H 5,81 %	N 6,73 %
Trouvé :	60,20	5,72	6,74

- M : Théorie : 416,42
  Trouvé (acidimétrie) : 417,0

Ce dosage acidimétrique a été effectué en présence de phénolphtaléine et il a été tenu compte du demi-virage.

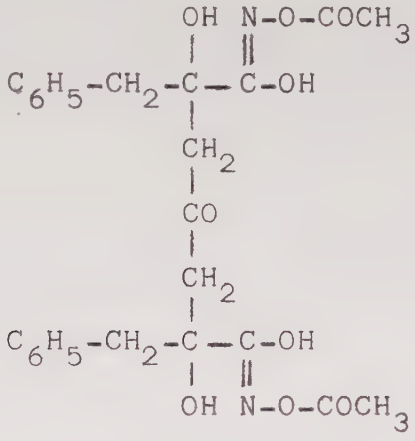
Lorsqu'à une solution éthanolique de cet acide hydroxamique, on ajoute une goutte d'une solution de perchlorure de fer, on obtient instantanément une coloration rouge-cerise intense (caractère analytique des acides hydroxamiques).

- Spectre I.R. (KBr) :

3420 cm^{-1}	: -OH alcoolique
3100 cm^{-1}	: -N-H
2900 et 2705 cm^{-1}	: -OH hydroxamique
1715 cm^{-1}	: -C=O cétonique
1680 cm^{-1}	: -C=O amide hydroxamique
985 cm^{-1}	: -N-O

- Acétylation de la fonction hydroxamique :

Nous avons chauffé durant 3 heures 1 g d'acide hydroxamique avec 10 ml d'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium fondu. Après avoir éliminé l'excès d'anhydride acétique par distillation sous vide, nous avons trituré le résidu par de l'éthanol et ajouté de l'eau distillée. Cette solution subit le "traitement habituel". L'éther est lavé abondamment par une solution de bicarbonate de potassium à 5 % pour éliminer les produits acides. La solution éthérée libère après évaporation les produits neutres. Par cristallisation dans l'éthanol dilué, on isole l'acide hydroxamique N-acétylé.



18

- Analyse centésimale pour $C_{25}H_{28}O_9N_2$ (M = 500,49) :

Théorie :	C 59,99 %	H 6,64 %	N 5,60 %
Trouvé :	60,20	5,69	5,62

Nous avons caractérisé les fonctions acétates en chauffant à ébullition durant une minute 0,05 g de produit avec 0,5 ml d'une solution de potasse éthanolique 2 N. Après refroidissement, on ajoute 0,5 ml d'acide sulfurique dilué au 1/2 et on réchauffe. La formation d'acétate d'éthyle caractérise la fonction acétique.

- Spectre I.R. (KBr) :

3420 cm^{-1} : -OH alcoolique

3350 cm^{-1} : bande étalée -OH hydroxamique

1800 cm^{-1} : double bande =N-O-CO-CH_3

1728 cm^{-1} : -C=O cétonique

1222 cm^{-1} : =N-O-$\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}$=O

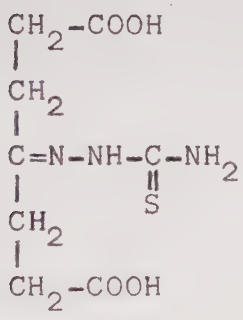
TROISIEME PARTIE

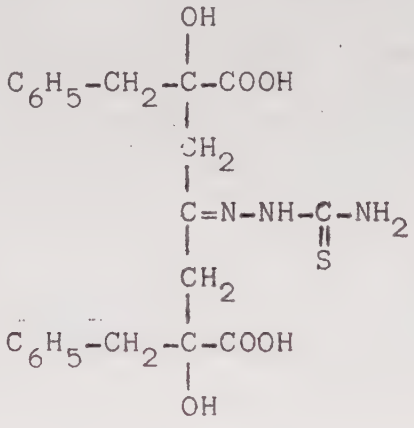
RESUME DE L'ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Il nous a paru intéressant d'examiner les produits nouveaux isolés quant à leurs propriétés pharmacodynamiques éventuelles.

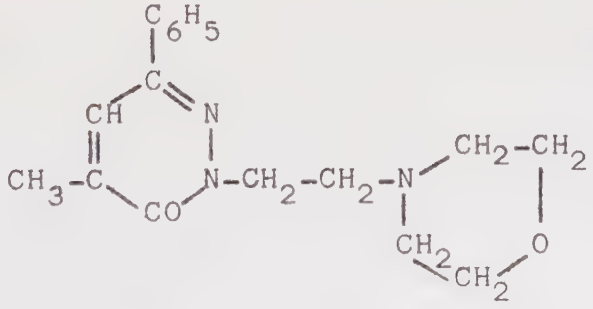
Notons que certains travaux antérieurs nous ont incité à modifier la structure de certaines molécules en vue d'une activité pharmacodynamique particulière.

Dans ce but, nous avons préparé la thiosemicarbazone du diacide 2 à la suite des travaux de DI MARCO et coll. (48) qui notent une activité tuberculostatique sur "Mycobacterium tuberculosis" pour la thiosemicarbazone de l'acide pimélique

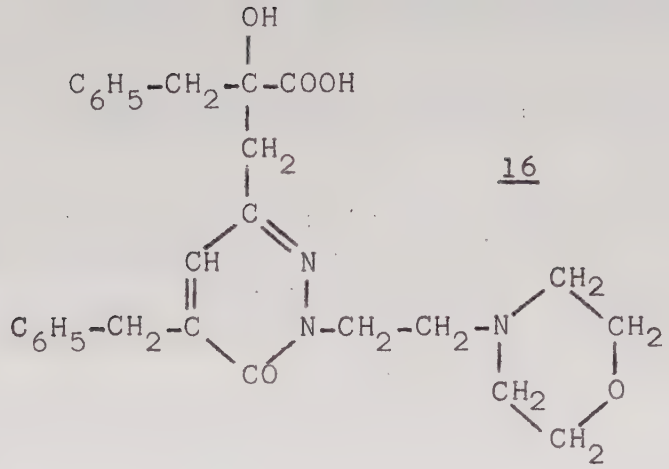




De même à la suite des travaux de H.LABORIT (49), de C.G. WERMUTH (41) et de G.LECLERC (40) sur le composé appelé "Ag 246", nous avons synthétisé une pyridazone-3 à chaîne latérale $-CH_2-CH_2-N<$ pour étudier les propriétés analgésiques de la molécule.

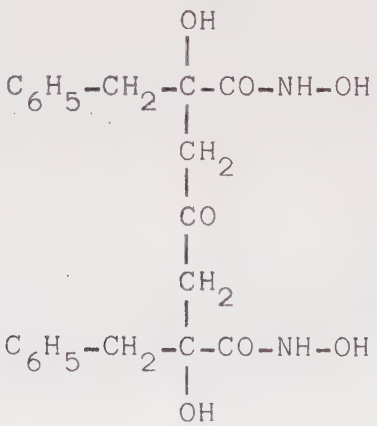


Ag 246 : Morpholinoéthyl-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3



16

Enfin, ayant isolé un acide hydroxamique, nous nous sommes intéressé aux propriétés biologiques de cet acide. On sait par exemple que certains acides hydroxamiques interfèrent avec la biosynthèse d'acides aminés tels que la valine et l'isoleucine (50). Au cours de ces dernières années BUU-HOÏ et coll. se sont intéressés à l'activité anti-inflammatoire et analgésique de certains acides hydroxamiques (51).



17

Nous avons confié cette étude aux Laboratoires BRISTOL que nous tenons à remercier de leur contribution.

Les tests ont porté sur les activités cardiovasculaire, analgésique, hypoglycémiante, hypocholestérolémiante, anti-inflammatoire, antifertilisante, endocrinienne, diurétique, anti-allergique, antibactérienne, antifungique et anorexiante; l'action anesthésique locale, antispasmodique, antithrombine et sur les systèmes nerveux central et autonome a également été envisagé.

La plupart des tests mentionnés précédemment sont effectués en utilisant la voie orale pour l'administration du composé.

L'examen des résultats enregistrés permet de résumer les observations suivantes :

- la toxicité de tous les composés testés est réduite, il n'a jamais été observé de mort parmi les animaux en expérimentation ;

- d'autre part aucun d'entre eux ne possède d'activité suffisamment intense pour faire l'objet d'investigations plus poussées.

C O N C L U S I O N

L'étude que nous avons faite nous permet de dégager un ensemble de résultats dont nous pouvons exprimer l'essentiel.

L'acétylacétone se condense en milieu alcalin avec l'acide phénylpyruvique, selon le mode habituel par cétolisation, donnant naissance à un acide α-alcool γ-ε-dicétonique non isolable. Ce composé dès sa formation subit sous l'action de l'alcali une dégradation par coupure hydroxylante au niveau du carbonyle en position ε avec formation d'acétate alcalin et création d'un groupement terminal méthyle qui réagit immédiatement avec une nouvelle molécule d'acide phénylpyruvique pour donner un acide acétone di-(phénylpyruvique) c'est-à-dire le dibenzyl-2,6 dihydroxy-2,6 céto-4 heptanedioïque.

L'acide phénylpyruvique en phase alcaline réagit équimoléculairement avec l'acétylacétate d'éthyle, la condensation conduit à un diacide alcool cétonique, le benzyl-2 hydroxy-2 céto-4 hexanedioïque qui se transforme dans les conditions de milieu et d'isolement de deux façons différentes. Une fraction par décarboxylation conduit à l'acide acétone-phénylpyruvique ou benzyl-2 hydroxy-2 céto-4 pentanoïque que nous avons pu identifier à l'acide bien connu obtenu antérieurement par condensation de l'acide phénylpyruvique avec l'acétone. Une autre fraction de l'acide issu de la condensation subit une déshydratation intra-moléculaire avec production de la δ-lactone correspondante.

Nous avons particulièrement examiné les propriétés de l'acide isolé à la suite de la condensation de l'acide α-cétonique aromatique avec l'acétylacétone.

Sous l'action de l'acide chlorhydrique en milieu acétique à 100-110° le diacide dialcool cétonique donne un composé neutre diéthylénique auquel nous avons attribué la structure d'une γ-spirodilactone correspondant à la forme hydrate de cétone du diacide. Le comportement, l'analyse, les spectres infra-rouge et RMN sont en accord avec cette structure. Le traitement du même acide par l'acide sulfurique concentré à la température du laboratoire conduit par cyclisation s'accompagnant d'une double déshydratation à un composé de structure naphtalénique en même temps qu'il y a dégradation au niveau de la deuxième fonction α-alcool tertiaire carboxylique avec formation d'une fonction cétone; on obtient ainsi un acide phénylpropanone naphtoïque.

Sous l'action du tétraacétate de plomb en milieu acétique, le diacide dialcool cétonique donne une di-γ-lactone diacétylée dont la structure a été précisée par analyse et par l'examen des spectres infra-rouge et RMN.

Les essais de réduction par le borohydrure de potassium du composé ont montré la fragilité de la molécule dans les conditions d'alcalinité du milieu, il y a dégradation d'une partie importante par un phénomène de rétrocétolisation avec formation d'acide phénylpyruvique et d'acide acétone-phénylpyruvique qui subit l'hydrogénation avec formation d'un acide $\alpha\delta$-dialcool et de sa δ-lactone correspondante; nous avons obtenu les mêmes composés en opérant directement la réduction de l'acide acétone-phénylpyruvique.

Nous avons isolé, selon la réaction classique, la semicarbazone et la thiosemicarbazone du diacide dialcool cétonique et obtenu par réaction de l'hydrazine la benzyl-4 (phényl-1' hydroxy-2' carboxy-2' propane)-6 pyridazone-3 dont nous avons préparé par traitement par le chlorure de morpholino-éthane un dérivé de cette pyridazone substituée sur l'azote-2.

L'action de l'hydroxylamine en présence d'acétate de sodium à chaud nous a conduit non à la cétoxime attendue, mais à un diacide hydroxamique dont on peut expliquer la formation par l'aptitude du diacide dialcool cétonique à se comporter sous la forme d'hydrate de cétone et par suite à donner une dilactone sur laquelle réagissent deux molécules d'hydroxylamine. L'analyse, les spectres infra-rouge et RMN sont en accord avec la structure proposée, confirmée par l'obtention d'un dérivé diacétylé.

Au cours de ce travail nous avons isolé certains composés non signalés, à notre connaissance, dans la littérature et dont nous avons précisé la formation et la structure.

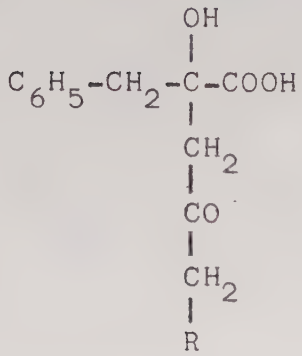
Des essais pharmacodynamiques n'ont pas permis de déceler des propriétés susceptibles d'être retenues.

Nous pensons par cette étude avoir apporté des faits nouveaux et intéressants concernant la réactivité de l'acide phénylpyruvique vis-à-vis de composés dicarbonylés et avoir montré les propriétés dominantes des corps isolés.

Nous espérons avoir complété utilement la série de travaux déjà effectués dans le laboratoire de Pharmacie Chimique sur cet acide α-cétonique.

TABLEAU RECAPITULATIF DE LA NUMEROTATION DES COMPOSES MENTIONNES DANS NOTRE TRAVAIL

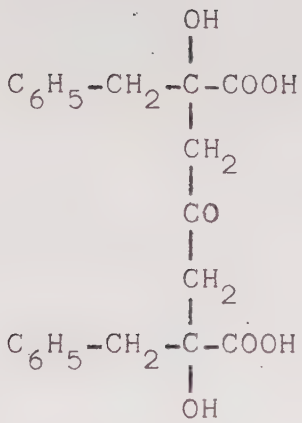
1



acides α-alcool γ,ε-dicarbonylés

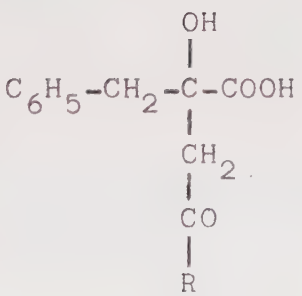
R = $-CO-R_1$

2



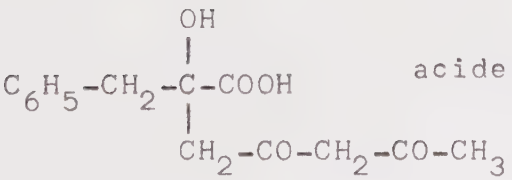
acide dibenzyl-2,6 dihydroxy-2,6 céto-4 heptanedioïque

3

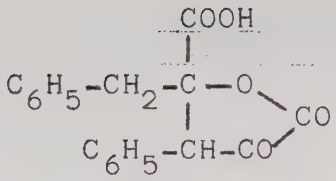


acides α-alcool γ-cétoniques

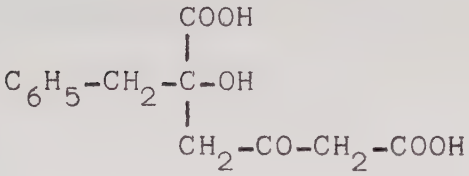
4



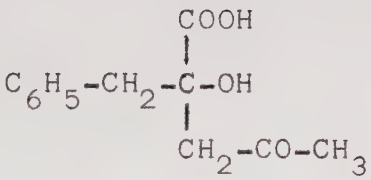
acide benzyl-2 hydroxy-2 dicéto-4,6 heptanoïque

5 

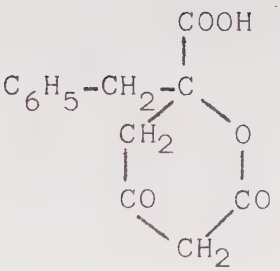
γ-lactone de l'acide benzyl-2 hydroxy-2 phényl-3 céto-4 pentanedioïque

6 

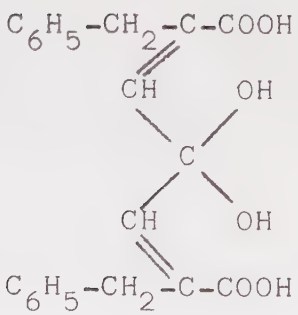
acide benzyl-2 hydroxy-2 céto-4 hexanedioïque

7 

acide benzyl-2 hydroxy-2 céto-4 pentanoïque
= acide α-benzylα-hydroxylévulique

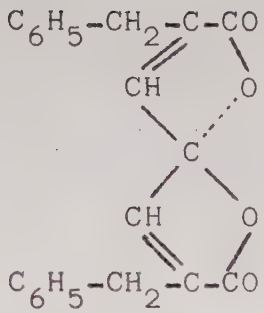
8 

δ-lactone de l'acide benzyl-2 hydroxy-2 céto-4 hexanedioïque

9 

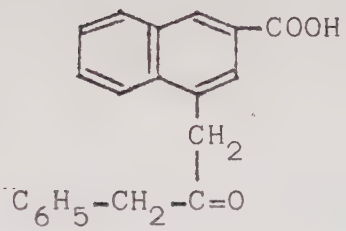
acide dibenzyl-2,6 dihydroxy-4,4' heptène-2,5 dioïque

10



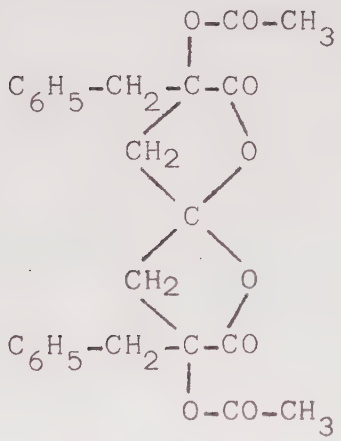
γ-spirolactone de l'acide dibenzyl-2,6 dihydroxy-4,4' heptène-2,5 dioïque

11



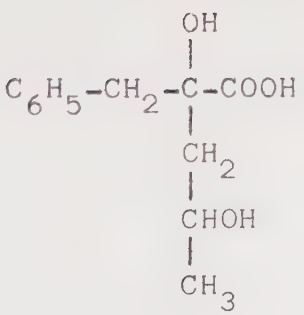
acide (phényl-3' propanone-2')-1 naphtoïque-3

12



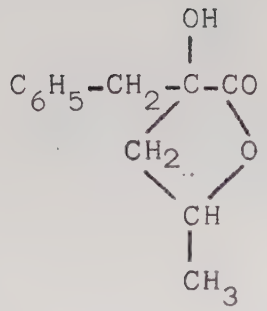
diacétate de la di γ-lactone de l'acide dibenzyl-2,6 tétrahydroxy-2,4,4',6 heptanedioïque

13



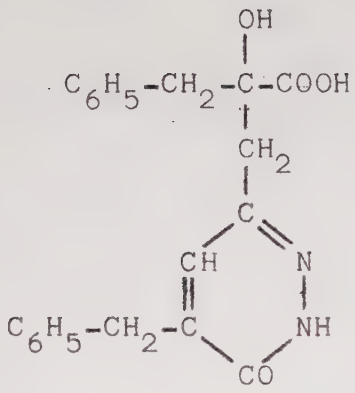
acide benzyl-2 dihydroxy-2,4 pentanoïque

14



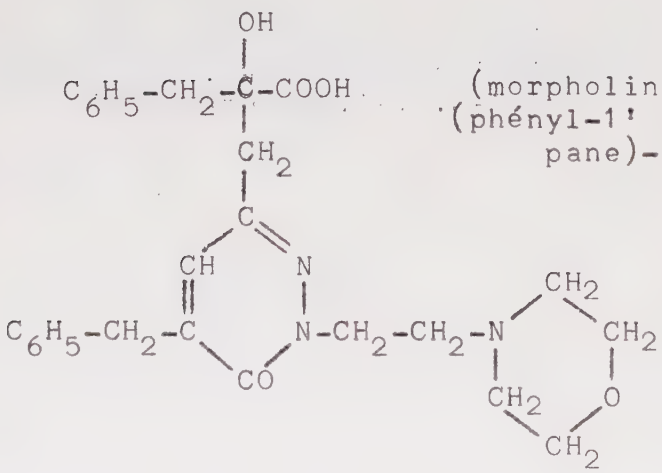
γ-lactone de l'acide
benzyl-2 dihydroxy-2,4 pentanoïque

15

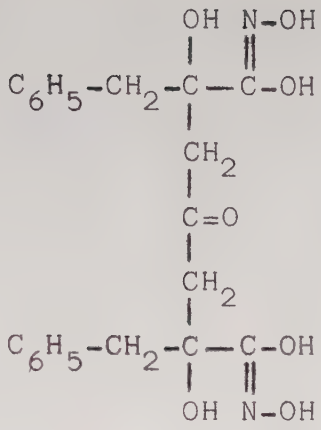


benzyl-4 (phényl-1' hydroxy-2'
carboxy-2' propane)-6 pyridazone-3

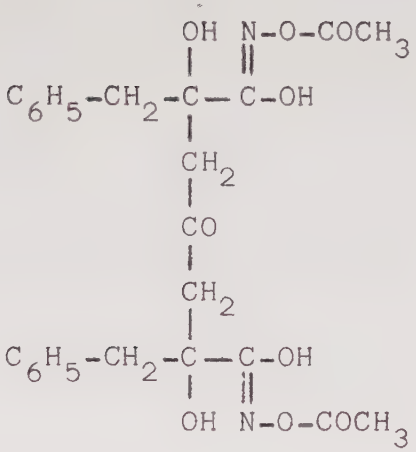
16



(morpholino-2' éthane)-2 benzyl-4
(phényl-1' hydroxy-2' carboxy-2' pro-
pane)-6 pyridazone-3



17 acide dibenzyl-2,6 dihydroxy-2,6 céto-4 heptane dihydroxamique



18

Au cours de ce travail nous avons isolé les corps nouveaux suivants, qui à notre connaissance, n'ont pas été préparés ni décrits dans la littérature :

- les acides 2, 8, 11, 13, 15, 16
- les lactones 10, 12, 14
- l'acide hydroxamique 17 et son ester acétylé 18.

B I B L I O G R A P H I E

(1) - W.WISLICENUS.- Lieb. Ann., 1888, 246, 306.

(2) - W.WISLICENUS.- Ber., 1898, 31, 55 et 3133.

(3) - E.ERLENMEYER.- Lieb. Ann., 1892, 271, 164.

(4) - A. de JONG.- Rec. de Trav. Pays-Bas, 1900, 19, 259.

(5) - A. de JONG.- Lieb. Ann., 1901, 319, 121.

(6) - H.GAULT.- C.R. Acad. Scien., 1911, 153, 107.

(7) - J.BOUGAULT.- C.R. Acad. Scien., 1912, 155, 477.

(8) - P.CORDIER.- Ann. Pharm. Franç., 1964, 22, 225.

(9) - P.CORDIER.- C.R. Acad. Scien., 1937, 205, 918.

(10) - P.CORDIER.- C.R. Acad. Scien., 1947, 225, 388.

(11) - P.CORDIER.- C.R. Acad. Scien., 1936, 202, 1440.

(12) - P.CORDIER.- C.R. Acad. Scien., 1939, 209, 49.

(13) - P.CORDIER et S.JUNG.- C.R. Acad. Scien., 1960, 250, 3199.

(14) - S.JUNG.- Thèse Doct. Pharm., Strasbourg, 1965.

(15) - S.JUNG, L.JUNG et P.CORDIER.- C.R. Acad. Scien., 1966, 262, 1793.

(16) - P.SYKES.- Initiation aux Mécanismes en Chimie Organique, p. 172, Dunod Ed. Paris 1966.

(17) - W.BRADLEY et R.ROBINSON.- J. Chem. Soc., 1926, 2356.

(18) - W.ADKINS et H.KUTZ.- J. Am. Chem. Soc., 1930, 52, 4036.

(19) - H.E.CARTER et E.J. VAN LOON.- J. Am. Chem. Soc., 1938, 60, 1077.

(20) - J.BOUGAULT.- C.R. Acad. Scien., 1912, 155, 477.

(21) - J.ATTENBURROW, J.ELKS, D.F.ELLIOT, B.A.HEMS, J.O.HARRIS and C.I.BRODRICK.- J. Chem. Soc., 1945, 571-577.

(22) - E.BUCHTA und G.SATZINGER.- Chem. Ber., 1952, 92, 449-468.

(23) - J.BOUGAULT.- Ann. Phys. Chim., 1914, 10, 302.

(24) - R.HEMMERLE.- Thèse Doct. Pharm., Paris, 1917.

(25) - P.KEHAYOFF.- Thèse Doct. Pharm., Strasbourg, 1964.

(26) - A.HABERZETTL.- Thèse Doct. Pharm., Strasbourg, 1961.

(27) - M.KRISTENSEN-REH.- Thèse Doct. Pharm., Strasbourg, 1954.

(28) - P.GOUSTILLE.- Thèse Doct. Pharm., Strasbourg, 1958.

(29) - P.GOUSTILLE et P.CORDIER.- C.R. Acad. Scien., 1958, 247, 2150.

(30) - J.KRISTENSEN.- Thèse Doct. Pharm., Strasbourg, 1955.

(31) - P.CORDIER et J.KRISTENSEN.- C.R. Acad. Scien., 1956, 242, 908.

(32) - L.J.BELLAMY.- The Infra-red Spectra of Complex Molecules. - Methuen and Co, London, 1959, p. 65.

(33) - L.JUNG.- Thèse Doct. ès-Scien., Strasbourg, 1964.

(34) - L.JUNG.- Bull. Soc. Chim., 1967, 12, (à paraître).

(35) - H.I.SCHLESINGER.- J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 3429.

(36) - S.W.CHAIKIN and W.C.BROWN.- J. Chem. Soc. Am., 1949, 71, 122.

(37) - E.FISCHER.- Ann. Chem., 1886, 236, 147.

(38) - F.ACH.- Ann. Chem., 1889, 253, 44.

(39) - G.LECLERC, G.C.WERMUTH et J.SCHREIBER.- Bull. Soc. Chim., 1967, 4, 1302.

(40) - G.LECLERC.- Thèse Doct. ès-Scien., Strasbourg, 1967.

(41) - G.C.WERMUTH.- Agressologie, 1965, 6, 383.

(42) - J.DEPRAY.- Thèse Doct. Pharm., Lille, 1962, p. 39.

(43) - T.WIELAND et D.STIMMING.- Ann. Chem., 1953, 579, 97-106.

(44) - J.JAROUSSE.- Thèse Doct. ès-Scien., Paris, 1937.

(45) - F.MATHIS.- Ann. Fac. Sci. Univ. Toulouse, Sci. Math. Sci. Phy., 1963, 25, 125-46.

(46) - F.MATHIS.- C.R. Acad. Scien., 1951, 232, 505.

(47) - O.EXNER, V.JEHLIČKA et A.REISER.- Chem. Ber., 1959, 24, 3207-21.

(48) - A.DI MARCO, M.GHIONE et V.ZAVAGLIO.- Giorn. microbiol., 1955, 1, 203.

(49) - H.LABORIT, C.G.WERMUTH, F.LETERRIER et C.BARON.- Agressologie, 1965, 6, 401.

(50) - R.W.HOOG, C.S.BISWAS et H.P.BROQUIST.- J. Bacteriology, 1965, 90, 1265.

(51) - N.P.BUU-HOÏ, Cl.GILLET, M.GAUTHIER, J.THIRIAUX, G.LAMBELIN et G.MEES.- Chim. Ther., 1967, 1, 39.

Vu, Strasbourg, le 8 Février 1968.

Le Président du Jury,

P.CORDIER.

Vu et approuvé :

Strasbourg, le 13 Février 1968.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

M.HASSELMANN.

Vu et permis d'imprimer :

Strasbourg, le 13 Février 1968.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

M.HASSELMANN.

TABLE DES MATIERES

Page

INTRODUCTION 9

PREMIERE PARTIE :

Chapitre I : Etude de la réactivité de l'acide phénylpyruvique vis-à-vis de l'acétylacétone en milieu hydroalcoolique alcalin. Influence de la concentration en réactifs 13

- Etude théorique 13

- Partie expérimentale 22

Chapitre II : Etude de la réactivité de l'acide phénylpyruvique vis-à-vis de l'acétylacétate d'éthyle en milieu hydroalcoolique alcalin 29

- Etude théorique 29

- Partie expérimentale 30

DEUXIEME PARTIE : Propriétés de l'acide dibenzyl-2,6 céto-4 dihydroxy-2,6 heptanedioïque, isolé à la suite de la condensation de l'acide phénylpyruvique avec l'acétylacétone 33

Chapitre I : Action des réactifs déshydratants 33

1) Déshydratation acétochlorhydrique à chaud.

- Etude théorique 33

- Partie expérimentale 36

2) Déshydratation sulfurique à froid.

- Etude théorique 39

- Partie expérimentale 41

Chapitre II : Action du tétraacétate de plomb 43

- Etude théorique 43

- Partie expérimentale 44

Chapitre III : Réduction par le borohydrure de potassium . 47

- Etude théorique 47

- Partie expérimentale 49

Chapitre IV : Caractérisation du carbonyle cétonique. Semicarbazone et thiosemicarbazone 53

- Etude théorique 53

- Partie expérimentale 53

Page

Chapitre V : Action de l'hydrazine. Préparation de pyridazones 57

- Etude théorique 57

- Partie expérimentale 59

Chapitre VI : Action de l'hydroxylamine. Préparation d'un acide hydroxamique 65

- Etude théorique 65

- Partie expérimentale 67

TROISIEME PARTIE : Résumé de l'étude pharmacodynamique 71

CONCLUSION 75

FORMULAIRE 77

BIBLIOGRAPHIE 83

TABLE DES MATIERES 87